

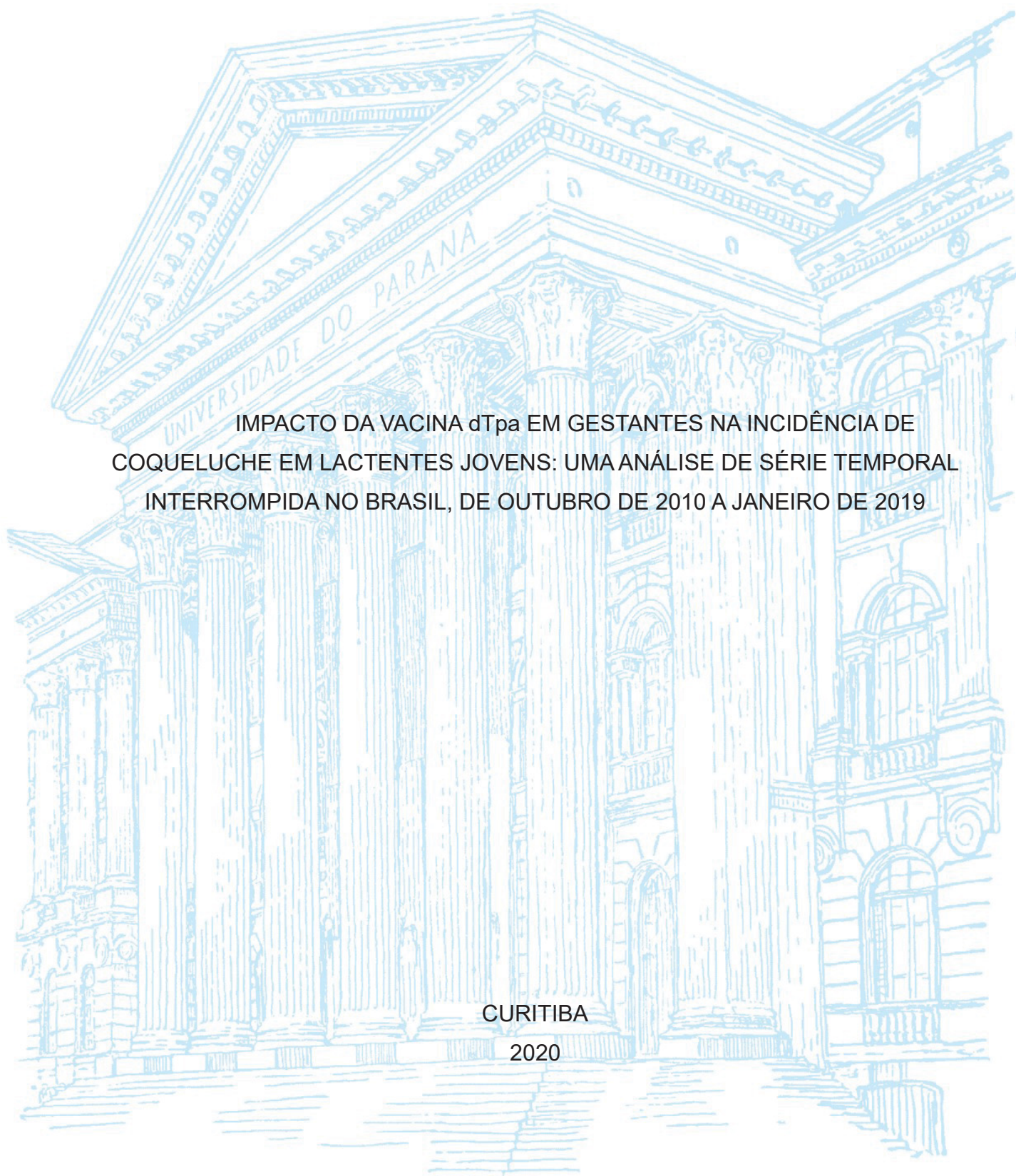
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CLARICE PAIVA SANTANA

IMPACTO DA VACINA dTpa EM GESTANTES NA INCIDÊNCIA DE
COQUELUCHE EM LACTENTES JOVENS: UMA ANÁLISE DE SÉRIE TEMPORAL
INTERROMPIDA NO BRASIL, DE OUTUBRO DE 2010 A JANEIRO DE 2019

CURITIBA

2020



CLARICE PAIVA SANTANA

IMPACTO DA VACINA dTpa EM GESTANTES NA INCIDÊNCIA DE
COQUELUCHE EM LACTENTES JOVENS: UMA ANÁLISE DE SÉRIE TEMPORAL
INTERROMPIDA NO BRASIL, DE OUTUBRO DE 2010 A JANEIRO DE 2019

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Paraná, Linha de Pesquisa em Epidemiologia, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof. Dra. Silvia Emiko Shimakura
Co-Orientadora: Prof. Dra. Karin Regina Luhm

CURITIBA
2020

S232 Santana, Clarice Paiva

Impacto da vacina dTpa em gestantes na incidência de coqueluche em lactentes jovens: uma análise de série temporal interrompida no Brasil, de outubro de 2010 a janeiro de 2019 [recurso eletrônico] / Clarice Paiva Santana. – Curitiba, 2020.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Sílvia Emiko Shimakura

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Karin Regina Luhm

1. Coqueluche. 2. Gestantes. 3. Vacina contra difteria, tétano e coqueluche acelular. I. Shimakura, Sílvia Emiko. II. Luhm, Karin Regina. III. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM WC 340



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE COLETIVA -
40001016103P7

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE COLETIVA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **CLARICE PAIVA SANTANA** intitulada: **IMPACTO DA VACINA dTpa EM GESTANTES NA INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES JOVENS: UMA ANÁLISE DE SÉRIE TEMPORAL INTERROMPIDA NO BRASIL, DE OUTUBRO DE 2010 A JANEIRO DE 2019**, sob orientação da Profa. Dra. SÍLVIA EMIKO SHIMAKURA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 11 de Setembro de 2020.

Assinatura Eletrônica

11/09/2020 12:09:32.0

SÍLVIA EMIKO SHIMAKURA

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

11/09/2020 15:09:44.0

DENISE SIQUEIRA DE CARVALHO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

12/09/2020 09:58:51.0

CRISTINA DE OLIVEIRA RODRIGUES

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - UFPR)

DEDICATÓRIA

Para a vó Olívia (*in memorian*), que sempre quis ter um diploma.

AGRADECIMENTOS

Pela graça de Deus, sou o que sou, e a graça que ele me deu não tem sido inútil (1 Cor15,10).

Se hoje posso agradecer a tantas pessoas, foi porque Ele, em Sua infinita bondade, as colocou em meu caminho.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Silvia, por toda sua disponibilidade, pela paciência com minhas incontáveis mensagens e, principalmente, pelo modelo estatístico. Essa pesquisa não seria a mesma sem a sua orientação.

À Dra. Karin, minha co-orientadora, por suas observações sempre precisas e pela contribuição na interpretação dos resultados. Mais que tudo, agradeço a ela por sempre ter um artigo científico para me ajudar nos momentos de bloqueio criativo.

À minha família, pais e irmãos, que mesmo longe estão sempre comigo, me apoiando e incentivando. Vocês são meu exemplo e minha força.

À minha família curitibana, pela companhia nos almoços de domingo. À Cris, prima querida, pela ajuda com os gráficos.

Aos colegas de trabalho, sem os quais não teria sido possível sobreviver a dois anos de serões e horários alternativos.

Aos amigos, os de perto e os de longe, por fazerem minha vida mais leve.

A todos que, de alguma maneira, contribuíram para o sucesso dessa pesquisa.

EPÍGRAFE

“De tudo, ficaram três coisas: a certeza de que ele estava sempre começando, a certeza de que era preciso continuar e a certeza de que seria interrompido antes de terminar. Fazer da interrupção um caminho novo. Fazer da queda um passo de dança, do medo uma escada, do sono uma ponte, da procura um encontro.”

Fernando Sabino, O Encontro Marcado.

RESUMO

A coqueluche é uma doença infecciosa, que ocorre em todo o mundo e é uma causa importante de morbimortalidade, especialmente em lactentes que ainda não foram imunizados. Seguindo uma tendência mundial e amparado por estudos científicos que mostram que a vacinação materna é uma estratégia eficaz na redução da morbimortalidade por coqueluche em lactentes jovens, o Ministério da Saúde passou a oferecer a vacina dTpa para gestantes no Programa Nacional de Imunizações a partir de novembro de 2014. A presente dissertação é um estudo observacional, com o objetivo de analisar dados públicos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) para determinar se houve um impacto sobre a carga da doença em menores de um ano após a introdução da vacina dTpa em gestantes no Brasil e, se houve impacto, qual foi a magnitude desse impacto. Foi realizada uma análise de série temporal interrompida sobre a incidência mensal de coqueluche no Brasil entre outubro de 2010 e janeiro de 2019. A população de interesse foi estratificada em três grupos: bebês com menos de dois meses de idade (não vacinados contra coqueluche), bebês entre dois a seis meses de idade (vacinação incompleta) e bebês com seis meses a um ano (série primária da vacina completa). Foi encontrado efeito protetor da vacinação materna nos três grupos, com redução mensal na incidência de coqueluche de 6,2% no primeiro grupo, 5,8% no segundo grupo e 3,3% no terceiro. Este efeito protetor é compatível com estudos de efetividade encontrados na literatura e reforça a importância da vacinação materna na prevenção de coqueluche em lactentes jovens.

Palavras-chave: Coqueluche. Vacinação na gestação. Vacina dTpa.

ABSTRACT

Whooping cough is an infectious disease, which occurs worldwide and is an important cause of morbidity and mortality, especially in infants who have not yet been immunized. Following a worldwide trend and supported by scientific studies that show that maternal vaccination is an effective strategy in reducing pertussis morbidity and mortality in young infants, the Ministry of Health started offering the Tdap vaccine to pregnant women in the National Immunization Program as of November de 2014. This dissertation is an observational study, intending to analyze public data from the Notifiable Diseases Information System (SINAN) to determine if there was an impact on the disease burden in children under one year after the introduction of the vaccine Tdap in pregnant women in Brazil and, if there was an impact, its magnitude. An interrupted time-series analysis was performed on the monthly incidence of pertussis in Brazil between October 2010 and January 2019. The population of interest was stratified into three groups: babies less than two months old (not vaccinated against pertussis), babies between two to six months old (incomplete vaccination), and babies between six months to one year (primary series of complete vaccine). A protective effect of maternal vaccination was found in the three groups, with a monthly reduction in the incidence of pertussis of 6.2% in the first group, 5.8% in the second group, and 3.3% in the third. This protective effect is compatible with the effectiveness studies found in the literature and reinforces the importance of maternal vaccination in preventing pertussis in young infants.

Keywords: Pertussis. Vaccination in pregnancy. Tdap Vaccine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Coeficiente De Incidência Por Coqueluche E Cobertura Vacinal Com Dtp E Dtp+Hib. Brasil, 1990-2017	23
Figura 2- Taxa De Incidência Mensal Observada, Por 100.000, Por Região Do Brasil, Em Menores De Dois Meses	36
Figura 3 - Taxa De Incidência Ajustada Pelo Modelo Final Em Cada Região Do Brasil, Em Menores De Dois Meses De Idade.	37
Figura 4 - Taxa De Incidência Mensal Observada, Por 100.000, Por Região Do Brasil, Em Lactentes De Dois A Seis Meses.	38
Figura 5 - Taxa De Incidência Ajustada Pelo Modelo Final Em Cada Região Do Brasil, Em Lactentes De Dois A Seis Meses.	39
Figura 6 - Taxa De Incidência Mensal Observada, Por Região Do Brasil, Em Lactentes Entre Seis Meses E Um Ano De Idade.	40
Figura 7 - Taxa De Incidência Ajustada Pelo Modelo Final Em Cada Região Do Brasil, Em Lactentes De Seis Meses A Um Ano De Idade.	41
Figura 8 - Cobertura Vacinal De dTpa Em Gestantes, Por Ano E Por UF Do Brasil.	43
Figura 9: Incidência De Coqueluche Em Menores De 2 Meses Por 100.000, Na Região Norte, De Acordo Com O Modelo Preliminar.....	46
Figura 10 - Incidência De Coqueluche Em Menores De 2 Meses Por 100.000, Na Região Nordeste, De Acordo Com O Modelo Preliminar.....	47
Figura 11 - Incidência De Coqueluche Em Menores De 2 Meses Por 100.000, Na Região Centro Oeste, De Acordo Com O Modelo Preliminar.	47
Figura 12 - Incidência De Coqueluche Em Menores De 2 Meses Por 100.000, Na Região Sudeste, De Acordo Com O Modelo Preliminar.	48
Figura 13 - Incidência De Coqueluche Em Menores De 2 Meses Por 100.000, Na Região Sul, De Acordo Com O Modelo Preliminar.	48
Figura 14 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes De 2 A 6 Meses Por 100.000, Na Região Norte, De Acordo Com O Modelo Preliminar.	49
Figura 15 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes De 2 A 6 Meses Por 100.000, Na Região Nordeste, De Acordo Com O Modelo Preliminar.	50

Figura 16 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes De 2 A 6 Meses Por 100.000, Na Região Centro Oeste, De Acordo Com O Modelo Preliminar.....	50
Figura 17 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes De 2 A 6 Meses Por 100.000, Na Região Sudeste, De Acordo Com O Modelo Preliminar.....	51
Figura 18 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes De 2 A 6 Meses Por 100.000, Na Região Sul, De Acordo Com O Modelo Preliminar.....	51
Figura 19 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes De 6 Meses A 1 Ano Por 100.000, Na Região Norte, De Acordo Com O Modelo Preliminar.	52
Figura 20 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes De 6 Meses A 1 Ano Por 100.000, Na Região Nordeste, De Acordo Com O Modelo Preliminar.	53
Figura 21 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes De 6 Meses A 1 Ano Por 100.000, Na Região Centro Oeste, De Acordo Com O Modelo Preliminar.....	54
Figura 22 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes De 6 Meses A 1 Ano Por 100.000, Na Região Sudeste, De Acordo Com O Modelo Preliminar.....	55
Figura 23 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes De 6 Meses A 1 Ano Por 100.000, Na Região Sul, De Acordo Com O Modelo Preliminar.....	55
Figura 24 - Incidência De Coqueluche Em Menores De 2 Meses Por 100.000, Na Região Norte, De Acordo Com O Modelo Final.....	58
Figura 25 - Incidência De Coqueluche Em Menores De 2 Meses Por 100.000, Na Região Nordeste, De Acordo Com O Modelo Final.	59
Figura 26 - Incidência De Coqueluche Em Menores De 2 Meses Por 100.000, Na Região Centro Oeste, De Acordo Com O Modelo Final.	60
Figura 27 - Incidência De Coqueluche Em Menores De 2 Meses Por 100.000, Na Região Sudeste, De Acordo Com O Modelo Final.....	61
Figura 28 - Incidência De Coqueluche Em Menores De 2 Meses Por 100.000, Na Região Sul, De Acordo Com O Modelo Final.	62
Figura 29 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes De 2 A 6 Meses Por 100.000, Na Região Norte, De Acordo Com O Modelo Final.	64
Figura 30 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes De 2 A 6 Meses Por 100.000, Na Região Nordeste, De Acordo Com O Modelo Final.	64
Figura 31 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes De 2 A 6 Meses Por 100.000, Na Região Centro Oeste, De Acordo Com O Modelo Final.....	65

Figura 32 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes De 2 A 6 Meses Por 100.000, Na Região Sudeste, De Acordo Com O Modelo Final.....	66
Figura 33 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes De 2 A 6 Meses Por 100.000, Na Região Sul, De Acordo Com O Modelo Final.....	67
Figura 34 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes Entre 6 Meses E 1 Ano Por 100.000, Na Região Norte, De Acordo Com O Modelo Final.	69
Figura 35 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes Entre 6 Meses E 1 Ano Por 100.000, Na Região Nordeste, De Acordo Com O Modelo Final.....	70
Figura 36 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes Entre 6 Meses E 1 Ano Por 100.000, Na Região Centro Oeste, De Acordo Com O Modelo Final.....	70
Figura 37 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes Entre 6 Meses E 1 Ano Por 100.000, Na Região Sudeste, De Acordo Com O Modelo Final.	70
Figura 38 - Incidência De Coqueluche Em Lactentes Entre 6 Meses E 1 Ano Por 100.000, Na Região Sul, De Acordo Com O Modelo Final.....	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios Para Notificação De Casos De Coqueluche	24
Tabela 2 – Sumário Das Taxas De Incidência De Coqueluche Em Menores De 1 Ano De Idade, Por 100.000 Habitantes, Por Região Do Brasil, Antes Da Intervenção.....	33
Tabela 3 – Sumário Das Taxas De Incidência De Coqueluche Em Menores De 1 Ano De Idade, Por 100.000 Habitantes, Por Região Do Brasil, Após A Intervenção.....	34
Tabela 4: Cobertura Vacinal De dTpa Em Gestantes, Por Ano E Por UF Do Brasil.....	41
Tabela 5 – Resultados Do Modelo Preliminar Em Lactentes Menores De Dois Meses.....	44
Tabela 6 – Resultados Do Modelo Preliminar Em Lactentes Entre Dois E Seis Meses.....	48
Tabela 7 – Resultados Do Modelo Preliminar Em Lactentes Entre Seis Meses E Um Ano De Idade.....	51
Tabela 8 – Resultados Do Modelo Final Em Lactentes Menores De Dois Meses.....	56
Tabela 9 – Resultados Do Modelo Final Em Lactentes Entre Dois E Seis Meses.....	62
Tabela 10 – Resultados Do Modelo Final Em Lactentes Entre Seis Meses E Um Ano.....	67

ABREVIATURAS

CV: Cobertura Vacinal

DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

dTpa: vacina tríplice bacteriana acelular do tipo adulto

DTP: vacina tríplice bacteriana do tipo infantil

DTP + Hib: vacina tetravalente (difteria, tétano, coqueluche, hemófilos tipo b)

DTP + Hib + Hep B: vacina pentavalente (difteria, tétano, coqueluche, hemófilos tipo b e hepatite B)

HR: Hazard Ratio

SE: Semana Epidemiológica

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SINASC: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

SNC: Sistema Nervoso Central

SUS: Sistema Único de Saúde

UF: Unidade Federativa

VIP: vacina inativada contra poliomielite

VOP: vacina oral contra poliomielite

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	CONTEXTO E PROBLEMA.....	15
1.2	OBJETIVOS DO ESTUDO	16
1.2.1	Objetivo Geral.....	16
1.2.2	Objetivos Específicos.....	16
1.3	JUSTIFICATIVA.....	17
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1	COQUELUCHE: HISTÓRIA NATURAL	18
2.2	DIAGNÓSTICO	19
2.3	TRATAMENTO E PROFILAXIA	20
2.4	EPIDEMIOLOGIA DA COQUELUCHE.....	21
2.4.1	No mundo.....	21
2.4.2	No Brasil.....	22
2.5	VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA	23
2.6	VACINAS	26
2.6.1	Aspectos históricos.....	26
2.6.2	Programa Nacional de Imunizações do Brasil.....	26
2.6.3	<i>Cocooning</i> e imunização materna.....	27
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	28
3.1	TIPO DE ESTUDO.....	28
3.2	POPULAÇÃO.....	28
3.3	FONTE DE DADOS.....	29
3.4	MÉTODO ESTATÍSTICO.....	29
3.4.1	Modelo preliminar.....	30
3.4.2	Modelo final.....	31

4	RESULTADOS	33
4.1	ANÁLISE DESCRITIVA.....	33
4.2	COBERTURAS VACINAIS.....	41
4.3	RESULTADOS DOS MODELOS PRELIMINARES.....	43
4.3.1	Menores de dois meses de idade.....	44
4.3.2	Lactentes de dois a seis meses de idade.....	48
4.3.3	Lactentes de seis meses a um ano de idade.....	51
4.4	RESULTADOS DOS MODELOS FINAIS.....	55
4.4.1	Menores de dois meses de idade.....	56
4.4.2	Lactentes de dois a seis meses de idade.....	62
4.4.3	Lactentes de seis meses a um ano de idade.....	67
5	CONCLUSÃO	73
5.1	DISCUSSÃO	73
5.1.2	<i>Blunting</i>	77
5.2	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	78
5.3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	79
	REFERÊNCIAS.....	80
	ANEXO 1 – COMANDOS PARA O R – MODELO PRELIMINAR.....	84
	ANEXO 2 – COMANDOS PARA O R – MODELO FINAL.....	91

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTO E PROBLEMA

Dentre as intervenções de saúde possíveis de serem implementadas em uma população, as vacinas estão entre as mais efetivas para reduzir a morbimortalidade em geral. A decisão de ofertar determinado imunógeno deve ser avaliada de acordo com a incidência das doenças infecciosas no local. Algumas dessas doenças são passíveis de controle com a vacinação, outras podem ser erradicadas. Entretanto, quando a adesão da população ao programa de imunização é baixa, doenças já controladas podem reemergir. Assim, o planejamento do programa público de imunização deve ser alvo de reavaliações periódicas. Os benefícios devem ser pesados – tanto em termos de redução de morbimortalidade como de redução de custos da assistência à saúde. E, após a implementação do programa, deve-se avaliar o impacto real na ocorrência da doença.

A avaliação do impacto de uma vacina recentemente incorporada ao Programa Nacional de Imunização (PNI) foi a motivação para realizar este estudo. A vacina dTpa (difteria, tétano e coqueluche acelular) para gestantes foi introduzida no calendário nacional de imunizações em 14 de novembro de 2014, com o objetivo de proteger os lactentes jovens da coqueluche através da transmissão transplacentária de anticorpos. Desde então, houve uma redução na incidência da doença no Brasil. No entanto, faltam dados na literatura para afirmar se essa redução se deu pela introdução da vacina ou apenas pela ciclicidade da doença.

Através da análise da série temporal da incidência de coqueluche em menores de um ano de idade, pretende-se quantificar o impacto provocado por essa intervenção. Muitos desafios se impõem nesta tarefa: a baixa incidência da doença e a dificuldade de confirmação do diagnóstico; o surto de coqueluche ocorrido antes da implementação da vacina em gestantes e as baixas coberturas vacinais observadas nos últimos anos. Ainda assim, é necessário propor meios de interpretação dos dados da Vigilância Epidemiológica, de modo a contribuir para a avaliação da implementação desta política pública de saúde. Esta é a

intenção deste estudo: apresentar um modelo estatístico para o cálculo do impacto da vacinação materna sobre a incidência de coqueluche.

1.2 OBJETIVOS DO ESTUDO

1.2.1 Objetivo geral

Verificar o impacto da introdução da vacina dTpa em gestantes no Brasil, ocorrida em novembro de 2014, na incidência de coqueluche nos menores de um ano de idade, através da análise das taxas mensais de incidência de coqueluche entre outubro de 2010 e janeiro de 2019.

1.2.2 Objetivos específicos

1.2.2.1 Comparar a incidência de coqueluche em menores de um ano, por UF e Região do Brasil, nos períodos pré e pós intervenção, de outubro de 2010 a janeiro de 2019.

1.2.2.2 Comparar a incidência de coqueluche nas faixas etárias dos menores de um ano de idade, conforme o calendário de imunização contra coqueluche: menores de dois meses de idade (não vacinados), de dois a seis meses de idade (vacinação incompleta) e de seis meses a um ano de idade (vacinação completa), por UF e Região do Brasil, de outubro de 2010 a janeiro de 2019.

1.3 JUSTIFICATIVA

A faixa etária escolhida para análise no presente estudo corresponde à população mais susceptível à coqueluche, com o maior número de casos registrados e maior letalidade. É para proteção dos menores de um ano de idade que se indica a vacinação materna. Em 2016 e 2017, 59,2% dos casos confirmados de coqueluche no Brasil ocorreram em menores de um ano de idade (BRASIL, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2018). Dentre os menores de um ano de idade, 11,2% dos casos ocorreram em menores de um mês e 29,2% ocorreram em lactentes entre um e dois meses de idade (BRASIL, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2018). No Brasil, os menores de dois meses de vida não recebem nenhuma dose da vacina contra coqueluche, seja ela a tríplice bacteriana (DTP), tetra bacteriana (DTP e Hib), pentavalente (DTP, Hib, e Hep B) ou hexavalente (DTPa, Hib, Hep B e VIP). Os objetivos da vacinação da gestante são: fazer um *booster* de anticorpos na mãe, de modo a permitir a imunização passiva do feto através da passagem transplacentária dos anticorpos e conferir proteção direta na mãe, que é a principal fonte de infecção do lactente (LIANG et al., 2018). E o objetivo deste estudo é, como exposto no item 1.2, verificar se a estratégia da vacinação materna surtiu o desejado efeito de reduzir a incidência de coqueluche nos menores de um ano de idade no Brasil.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 COQUELUCHE: HISTÓRIA NATURAL

A coqueluche é uma doença endêmica em todo mundo, que afeta principalmente crianças abaixo de cinco anos de idade. Seu agente causador é, na maioria das vezes, a *Bordetella pertussis*. Em menor número de casos pode ser causada por outras espécies, como a *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella holmesii* (NIEVES, 2016).

B.pertussis é um cocobacilo aeróbico, Gram negativo, pleomórfico, de crescimento lento e que infecta apenas seres humanos (NIEVES, 2016). Apenas essa espécie da bactéria expressa a proteína de maior virulência, a toxina pertussis (TP). Outras substâncias produzidas pela *Bordetella sp.* e que podem desempenhar papel na doença e na imunidade são: hemaglutinina filamentosa, pertactina, aglutinogênio, citotoxina traqueal e toxina adenilciclase (CARVALHO, 2007).

A infecção é transmitida por via respiratória, por gotículas e tem taxa de ataque secundário de quase 80%(CDC, WASHINGTON, 2015). Seu período de incubação é tipicamente de sete a dez dias, podendo variar de quatro a 21 dias (CDC, 2015). Adolescentes, adultos e crianças parcialmente imunizadas podem ter quadro oligo ou assintomáticos e mesmo assim transmitirem a doença para indivíduos susceptíveis (CDC, 2015; SKOFF, 2015).

É uma doença primariamente causada pelas toxinas da bactéria, não ocorrendo bacteremia. Após a infecção, a bactéria adere ao epitélio ciliado do trato respiratório, onde produz toxinas que paralisam os cílios. Consequentemente, ocorre um aumento das secreções pulmonares. Na tentativa de expelir o muco espesso da árvore traqueobrônquica, o doente apresenta paroxismos de tosse, seguido por uma inspiração profunda e um guincho. O paciente pode ficar cianótico durante os paroxismos de tosse. Crianças pequenas e bebês costumam apresentar-se muito incomodadas e com aspecto de doente, mesmo nos períodos entre as crises (CDC, 2015).

No primeiro estágio da doença, chamado fase catarral, os sintomas são inespecíficos: ocorre coriza, espirros, febre baixa e tosse leve. A doença

geralmente é suspeitada no segundo estágio, quando os paroxismos de tosse acontecem. Nesta fase, o paciente tem ataques de tosse, seguidos por um esforço inspiratório profundo e um guincho ao final. A fase paroxística dura de uma a seis semanas, podendo chegar a dez semanas. Lactentes menores que seis semanas de vida podem não ter força para ter o guincho, mas sofrem com os ataques de tosse e a cianose. A recuperação é gradual e leva de duas a três semanas. Infecções respiratórias nos meses subsequentes podem causar novos paroxismos de tosse (CDC, 2015).

A complicação mais comum da coqueluche e principal causa de morte associada é a pneumonia (CDC 2015, TORRES, 2015). Outras complicações que podem ocorrer em lactentes são as convulsões e encefalopatia, otite média, anorexia, desidratação, pneumotórax, epistaxe, hematomas subdurais, hérnias e prolapso retal. Em adultos, pode ocorrer além da pneumonia, incontinência urinária e fraturas de costelas (CDC, 2015).

2.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado na história clínica e em exames laboratoriais. O padrão ouro para o diagnóstico é o isolamento da bactéria através da cultura de secreções da nasofaringe. A *B.pertussis* é um agente fastidioso, que requer cuidados na coleta e armazenamento da amostra, sob pena de não ser possível isolá-lo. A taxa de detecção é maior nas duas primeiras semanas da doença e a taxa de positividade varia de 30 a 50% (CDC, 2015). A taxa de positividade é reduzida a partir da segunda semana do início da tosse, após o início do antibiótico e em pessoas que foram vacinadas previamente. Além disso, o resultado pode levar até duas semanas para estar disponível, dificultando seu uso na prática clínica.

A reação em cadeia da polimerase (PCR) tem sido utilizada nos últimos anos como método complementar diagnóstico. O uso da PCR em casos suspeitos tem aumentado a taxa de confirmação da doença e é outra das explicações para o aumento do número de casos confirmados de coqueluche que ocorreu nos últimos dez anos. Em alguns países, já existem testes

sorológicos para detecção da infecção, mas eles ainda não estão disponíveis no Brasil (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A PCR tem excelente sensibilidade, mas sua especificidade varia em razão do uso de diferentes kits. Sugere-se a confirmação por cultura de, pelo menos, um dos casos suspeitos ao se investigar um surto (CDC, 2015). Pode ser utilizada até quatro semanas depois do início da tosse, embora sua positividade seja maior nas primeiras três semanas do início da doença.

Para diagnóstico tardio do caso, podem ser usados testes sorológicos, cujo momento ótimo para a coleta varia entre duas e oito semanas após o início da tosse, podendo chegar a doze semanas. Estes testes, no entanto, ainda não estão disponíveis no Brasil (BRASIL, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2016).

2.3 TRATAMENTO E PROFILAXIA

O tratamento do paciente sem complicações pode ser feito em casa, exceto em lactentes jovens. A internação é mandatória em bebês menores de três meses e muito frequente na faixa etária de três a seis meses de vida (CARVALHO, 2007). O tratamento de suporte visa reduzir o risco de aspiração, proporcionar um ambiente tranquilo para evitar os paroxismos de tosse e a manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico. O tratamento específico envolve antibióticos da classe dos macrolídeos (eritromicina, azitromicina e claritromicina). Caso haja contraindicação ao uso de macrolídeos, sulfametoxazol-trimetoprima pode ser utilizado. Quando o antibiótico é usado ainda na fase catarral, ele aborta ou atenua a doença e reduz a sua transmissão; após esse momento, o antibiótico não altera o curso da doença, mas reduz a transmissibilidade do patógeno (NIEVES, 2016).

Os antibióticos utilizados para profilaxia são os mesmos usados para o tratamento. A profilaxia com antibiótico está recomendada para todos os contatos próximos do caso índice, com exposição até três semanas do início dos sintomas do caso índice, independentemente da idade ou status vacinal (TIWARI, 2005).

2.4 EPIDEMIOLOGIA DA COQUELUCHE

2.4.1 No mundo

A coqueluche ocorre em todo o mundo e não possui um padrão sazonal claro, embora aconteça um aumento dos casos entre a primavera e o verão no Brasil (CDC, 2015; BRASIL, 2015). Devido à ciclicidade da doença, ocorre um aumento de casos da doença a cada três a cinco anos. Após a introdução da vacina, na década de 1940, houve uma redução do número de casos em todo o mundo. No entanto, desde a década de 2010, vários países relataram um aumento da taxa de incidência (NIEVES, 2016; TAN, 2015).

Antes do advento da vacinação, a coqueluche era considerada uma doença da infância. Devido a sua alta transmissibilidade, as crianças adquiriam a infecção na escola ou mesmo em casa, pelo contato com irmãos infectados. A infecção era menos comum em adultos, pois esses tinham sua imunidade reforçada pelo contato frequente com crianças doentes (GUIZO, 2013). Na última década, quando houve o aumento da incidência de coqueluche, houve também uma mudança no perfil etário dos doentes: ela deixou de ser uma doença da primeira infância e passou a acometer também adolescentes e adultos jovens. Essa mudança se deve ao fato de que nem a vacina, nem a doença conferem imunidade duradoura. Com a redução da incidência, os adolescentes e adultos deixaram de ter seu sistema imune estimulado pelo contato com crianças infectadas e passaram a ser eles mesmos vítimas da doença, ainda que em uma forma mais branda (GUIZO, 2013).

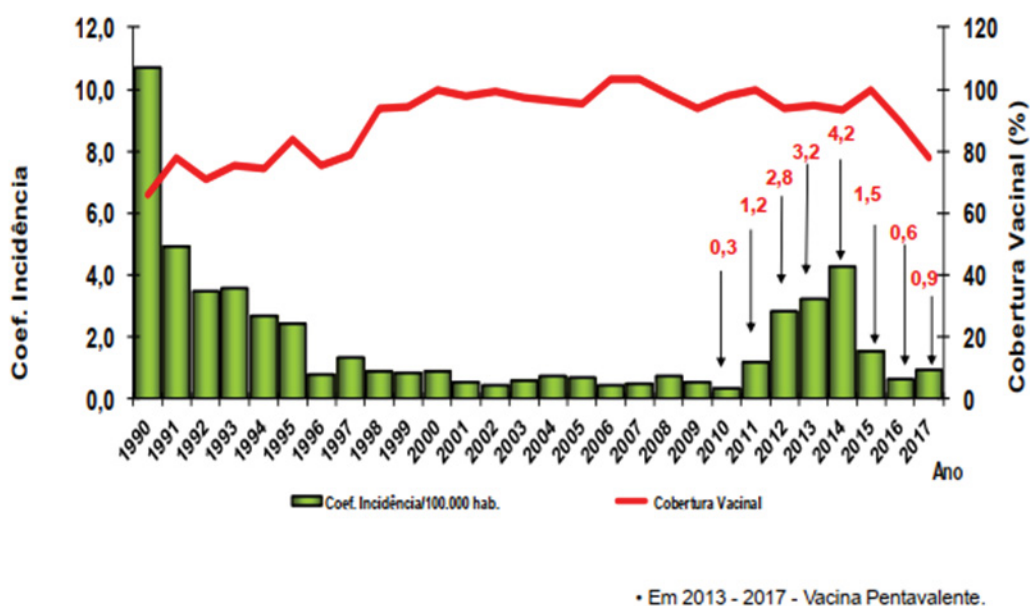
Em mais de 50% dos casos de coqueluche, a fonte de infecção não é identificada. Nos casos onde é possível essa identificação, a principal fonte de infecção do lactente é sua própria mãe. Estudo recente realizado nos EUA identificou uma maior participação dos irmãos mais velhos como fonte de infecção para os lactentes (SKOFF, 2015). Essa mudança observada provavelmente se deve ao uso generalizado das vacinas acelulares nos EUA, onde não são comercializadas as vacinas de células inteiras. A redução da imunidade, que ocorre tanto após a vacina quanto após a doença, é mais acentuada após a aplicação da vacina acelular, fazendo com que mesmo

crianças de sete a dez anos, que receberam cinco doses da vacina DTPa, sejam novamente suscetíveis a coqueluche (TARTOF, 2013).

2.4.2 No Brasil

No Brasil, no final da década de 1990 e início dos anos 2000, tendo a cobertura vacinal para coqueluche atingido quase 100% das crianças, a incidência da doença reduziu para menos de 1 caso/100.000 habitantes, chegando a 0,3 casos por 100.000 habitantes em 2010. Desde então, houve um aumento do número de casos, e a constatação de um surto da Semana Epidemiológica (SE) 30 de 2011 (julho de 2011) à SE 33 de 2014 (agosto de 2014). Esse aumento expressivo do número de casos confirmados de coqueluche ocorreu apesar da manutenção de níveis elevados de cobertura vacinal (BRASIL, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2015), como mostra a Figura 1.

FIGURA 1- COEFICIENTE DE INCIDÊNCIA POR COQUELUCHE E COBERTURA VACINAL COM DTP E DTP+HIB. BRASIL, 1990-2017



FONTE: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde (2015).

2.5 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Trata-se de doença de notificação compulsória, cujos critérios para notificação foram alterados nos últimos anos para incluir o uso da PCR como método diagnóstico e para melhorar a vigilância epidemiológica em situação de surtos. Os critérios para notificação, de acordo com o Ministério da Saúde, foram resumidos no quadro comparativo abaixo (Tabela 1).

A flexibilização do critério para investigação de casos suspeitos de coqueluche, ocorrida a partir de 2014 com a publicação da 1ª edição do Guia de Vigilância em Saúde (posteriormente ampliado e lançado em versão online) pode ter contribuído para um aumento da notificação e, portanto da confirmação de casos de coqueluche. Por se tratar de uma doença que se apresenta na forma oligossintomática em pessoas vacinadas, e pelo fato de a vacina estar disponível no Programa Nacional de Imunizações desde 1977, com altas taxas de cobertura da década de 90 aos anos 2000, muitos casos de coqueluche não são diagnosticados e notificados (BRASIL, 2013; BRASIL, 2018). Os novos critérios para vigilância epidemiológica da coqueluche em situação de surto tornam a definição de caso mais sensível, com o objetivo de identificar e notificar maior número de suspeitos. (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). A indicação de quimioprofilaxia na situação de surto também é mais ampla, para reduzir a transmissibilidade da doença. Essa incorporação de novos critérios para casos suspeitos de coqueluche em situação de surto é um dos motivos aventados para o aumento do número de casos confirmados de coqueluche observados nos últimos anos (BRASIL, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2018).

TABELA 1 – CRITÉRIOS PARA NOTIFICAÇÃO DE CASOS DE COQUELUCHE

(continua)

	2009	2014
Caso suspeito abaixo de 6 meses de idade	<p>1. Todo indivíduo, independentemente da idade e estado vacinal, que apresente tosse seca há 14 dias ou mais, associada a um ou mais dos seguintes sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> tosse paroxística; guincho; vômitos pós-tosse. <p>2. Todo indivíduo, independentemente da idade e estado vacinal, que apresente tosse seca há 14 dias ou mais e com história de contato com caso confirmado como coqueluche pelo critério clínico.</p> <p><i>Observação: no Manual de Vigilância Epidemiológica de 2009 não há distinção entre caso suspeito em menores e maiores de 6 meses de idade</i></p>	<p>1. Todo indivíduo, independentemente do estado vacinal, que apresente tosse de qualquer tipo há 10 dias ou mais associada a um ou mais dos seguintes sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> tosse paroxística; guincho; vômitos pós-tosse; cianose; apneia; engasgo. <p>2. Todo indivíduo que apresente tosse, em qualquer período, com história de contato próximo com caso confirmado de coqueluche pelo critério laboratorial.</p>
Caso suspeito acima de 6 meses		<p>1. Todo indivíduo que, independentemente do estado vacinal, apresente tosse de qualquer tipo há 14 dias ou mais associada a um ou mais dos seguintes sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> tosse paroxística; guincho; vômitos pós-tosse. <p>2. Todo indivíduo que apresente tosse, em qualquer período, com história de contato próximo com caso confirmado de coqueluche pelo critério laboratorial.</p>
Caso confirmado por critério laboratorial	Todo caso suspeito de coqueluche com isolamento de <i>B. pertussis</i> .	Todo caso que atenda a definição de caso suspeito de coqueluche e que tenha isolamento por cultura ou identificação por PCR de <i>B. pertussis</i> .

TABELA 1 – CRITÉRIOS PARA NOTIFICAÇÃO DE CASOS DE COQUELUCHE

(conclusão)

Caso confirmado por critério clínico-epidemiológico	Todo caso suspeito que teve contato com caso confirmado como coqueluche pelo critério laboratorial, entre o início do período catarral até 3 semanas após o início do período paroxístico da doença (período de transmissibilidade)	Todo caso que atenda a definição de caso suspeito e que teve contato com caso confirmado de coqueluche pelo critério laboratorial, entre o início do período catarral e até 3 semanas após o início do período paroxístico da doença
Caso confirmado por critério clínico – menores de 6 meses	Todo caso suspeito de coqueluche cujo hemograma apresente leucocitose (acima de 20 mil leucócitos/mm ³) e linfocitose absoluta (acima de 10 mil linfócitos/mm ³), desde que sejam obedecidas as seguintes condições: resultado de cultura negativa ou não realizada; inexistência de vínculo epidemiológico (vide item anterior); após realizado diagnóstico diferencial não confirmado de outra etiologia.	Todo indivíduo, independentemente do estado vacinal, que apresente tosse de qualquer tipo há dez dias ou mais associada a dois ou mais dos seguintes sintomas: tosse paroxística; guincho; vômitos pós-tosse; cianose; apneia; engasgo.
Caso confirmado por critério clínico – maiores de 6 meses	<i>Observação: no Manual de Vigilância Epidemiológica de 2009 não há distinção entre caso confirmado em menores e maiores de 6 meses de idade.</i>	Todo indivíduo, independentemente do estado vacinal, que apresente tosse de qualquer tipo há quatorze dias ou mais associada a dois ou mais dos seguintes sintomas: tosse paroxística; guincho; vômitos pós-tosse.

Fonte: BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE (2009); BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE (2016).

2.6 VACINAS

2.6.1 Aspectos históricos

O desenvolvimento de uma vacina eficaz foi um divisor de águas na luta contra a *B. pertussis*. Antes da vacina, a coqueluche causava elevada morbimortalidade (OMS, 2015); a partir do seu desenvolvimento e da disseminação de seu uso, a incidência da doença caiu progressivamente.

A vacina de células inteiras foi desenvolvida na década de 1930 e teve seu uso difundido a partir da década seguinte. Para reduzir a ocorrência de efeitos colaterais, principalmente neurológicos, foi desenvolvida a vacina acelular na década de 1990, feita a partir de componentes purificados da célula da *B. pertussis*. Ambas as vacinas têm eficácia acima de 90% após a terceira dose, mas a imunidade declina nos anos seguintes à aplicação (BISGARD, 2005). Essa redução da imunidade conferida pela vacina é mais acentuada e mais precoce quando a criança recebe as cinco doses da infância somente com a vacina do tipo acelular (TARTOF, 2013). Alguns países substituíram a vacina de células inteiras pela vacina acelular, mas ela ainda está disponível em vários países, inclusive no Brasil, onde é utilizada no Programa Nacional de Imunizações (PNI). Estima-se que essa redução de imunidade seja um dos fatores que contribui para o aumento dos casos de coqueluche entre crianças de sete a dez anos nos EUA, onde a vacina de células inteiras não é mais utilizada (TARTOF, 2013).

2.6.2 Programa Nacional de Imunizações (PNI)

No Brasil, a vacina contra coqueluche é feita aos dois, quatro e seis meses, com reforço aos quinze meses e entre quatro e seis anos. O calendário atual prevê a vacina de células inteiras, associada a vacina contra difteria, tétano, hemófilos tipo B e hepatite B (pentavalente) para a série básica e a vacina tríplice bacteriana de célula inteira (DTP) para os reforços. A vacina tríplice bacteriana acelular (dTpa) é disponibilizada para gestantes a partir da 20ª semana e para profissionais de saúde que trabalham com lactentes.

2.6.3 *Cocooning* e imunização materna

A faixa etária de maior risco para infecção por coqueluche são os lactentes que ainda não têm idade para serem vacinados (seis semanas de vida em alguns países, dois meses de idade no Brasil). Para a proteção desses pacientes, são recomendadas duas estratégias: vacinação materna e *cocooning*. O *cocooning* consiste em vacinar contra coqueluche os pais, cuidadores, contatos domiciliares e todas as pessoas que convivem diretamente com o lactente susceptível. A vacinação materna tem por objetivo promover a transferência de anticorpos protetores por via transplacentária, permitindo a imunização passiva da criança até que ela tenha idade para receber a série primária da vacina. Um benefício adicional da imunização materna é a redução da transmissão de coqueluche da mãe para a criança. Por ser mais eficaz, mais segura e mais simples de ser executada, a imunização materna é considerada hoje a principal estratégia para prevenção da coqueluche em lactentes jovens, embora o *cocooning* possa também ser utilizado (FORSYTH, 2015).

A vacinação materna como estratégia de imunização do feto contra coqueluche é estudada desde os primórdios do desenvolvimento da vacina. O reconhecimento de que a coqueluche é uma doença grave em recém nascidos associado à impossibilidade de vacinar as crianças logo ao nascimento levou pesquisadores a vacinar as mães e dosar os títulos de anticorpos nelas e em seus bebês (LICHTY, 1938; ADAMS, 1947). No entanto, a vacinação materna contra coqueluche somente foi adotada como estratégia de saúde pública na década de 2010 (OMS, 2015).

Desde 14 de novembro de 2014, e seguindo uma tendência mundial, foi introduzida no PNI uma dose de dTpa (vacina tríplice bacteriana acelular do tipo adulto) para gestantes no terceiro trimestre, com repetição da dose a cada gestação (BRASIL, 2014). A partir de 2017, em uma tentativa de aumentar a cobertura vacinal, iniciou-se a imunização a partir da 20ª semana de gestação (BRASIL, 2016).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo observacional, ecológico, de análise de série temporal interrompida. A série temporal em questão é a taxa de incidência mensal de coqueluche em menores de um ano de idade no Brasil, por Unidade da Federação (UF), de outubro de 2010 a janeiro de 2019. A interrupção ocorreu em 14 de novembro de 2014, com a introdução da vacina dTpa em gestantes.

Por ser uma intervenção implantada há poucos anos, optou-se por usar dados mensais de incidência de modo a construir uma série longa o suficiente para análise. De outra maneira, não haveria pontos suficientes na série temporal para realizar a análise estatística.

3.2 POPULAÇÃO

A população-alvo deste estudo é constituída pelos menores de um ano de idade residentes no Brasil. Considerou-se, para efeito de cálculo do denominador da taxa de incidência, os nascidos vivos de cada UF do Brasil por mês, de novembro de 2009 a dezembro de 2018. Desta maneira, foi possível estimar a população de cada faixa etária de interesse, de acordo com o descrito abaixo:

1. Lactentes menores de dois meses de idade: nascidos vivos do mês de interesse (M) e nascidos vivos do mês anterior (M-1);
2. Lactentes de dois à seis meses de vida: (M-2) + (M-3) + (M-4) + (M-5);
3. Lactentes de seis meses de vida a um ano de idade: (M-6) + (M-7) + (M-8) + (M-9) + (M-10) + (M-11).

Para o denominador da incidência em menores de dois meses de idade do mês de janeiro de 2019, como não estava disponível a estimativa de nascidos

vivos de 2019 na época da coleta dos dados, dobrou-se a contagem dos nascidos vivos de dezembro de 2018.

3.3 FONTE DE DADOS

Os dados foram coletados no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – DATASUS, entre 26 de novembro de 2019 e 11 de janeiro de 2020 e tabulados conforme descrito abaixo:

1. Casos em lactentes menores de dois meses de idade, por UF de residência;
2. Casos em lactentes entre dois e seis meses de idade, por UF de residência;
3. Casos em lactentes entre seis meses de idade e um ano de vida, por UF de residência.

Para o denominador, usou-se a estimativa mensal de nascidos vivos por UF disponível no DATASUS, de 2009 a 2017 (acesso em 26 de novembro de 2019) e os nascidos vivos de 2018 (acesso em 11 de abril de 2020), de acordo com o descrito no item 3.2.

Os dados referentes a cobertura vacinal foram obtidos diretamente do DATASUS (acesso em 28 de setembro de 2019). Os parâmetros para a pesquisa foram “Unidade da Federação”, “Ano” (2015 a 2019), “Cobertura Vacinal” e, no item “Seleções Disponíveis”, pesquisado “dTpa gestante”.

Todos os dados usados no estudo são de livre acesso através site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), dispensando-se, portanto, a autorização do Comitê de Ética em Pesquisa.

3.4 MÉTODO ESTATÍSTICO

Para o cálculo do denominador e da taxa incidência foi utilizado o programa Libre Office Calc, versão 6.3.2. Para a análise da série temporal foi utilizado o programa R, versão 3.6.1 e as bibliotecas de funções R: Epi (Versão 2.40), tscount (versão 1.4.1) e tsModel (versão 0.6). A incidência foi calculada

por 100.000 habitantes. Inicialmente, foi procedida a análise das séries temporais de incidência mensal de cada UF. No entanto, dada a baixa incidência da doença em vários Estados, não foi possível prever o comportamento da doença. Os dados foram então agrupados por Região do Brasil.

3.4.1 Modelo Preliminar

Conforme proposto por Bernal, Cummins e Gasparrini em 2017, foi realizada uma análise de Série Temporal Interrompida (STI) ajustando um modelo de regressão segmentado Poisson considerando superdispersão com as seguintes variáveis:

1. t : tempo em meses desde o início do estudo ($t=1, 2, \dots, 100$);
2. Y_{jit} : número de casos na UF “j”, da Região “i”, no tempo “t”;
3. pop_{jit} : população na UF “j”, da Região “i”, no tempo “t”;
4. reg : variável indicadora de região do país;
5. $cv.dTpa_{jit}$: cobertura vacinal na UF “j”, da Região “i”, no tempo “t”. O período pré-intervenção foi codificado “0” e o período pós-intervenção foi codificado com a cobertura vacinal no tempo “t” sendo “1” o valor máximo.

O modelo Poisson usado para os dados de contagem Y_{it} segue a seguinte definição: $Y_{it} \sim \text{Poisson}(\lambda_{it})$, onde λ_{it} é a taxa de incidência na região i no tempo t .

$\log \lambda_{it} = \text{offset}(\text{pop})b_0 + b_{1i} \text{reg} + b_2 t + b_3 cv.dTpa + b_{4it} \text{reg} + b_5 t \cdot cv.dTpa$ em que:

b_0 representa a (log) taxa de incidência na região referência (Centro-Oeste) no tempo $t=0$;

b_{1i} é o efeito diferencial da região i na (log) taxa de incidência, i =norte, nordeste, sul, sudeste;

b_2 é a mudança esperada na (log) taxa de incidência na região referência com aumento de uma unidade de tempo;

b_3 é o efeito médio da cobertura vacinal;

b_{4i} é a mudança esperada na (log) taxa de incidência com aumento de uma unidade de tempo na região i ;

b_5 é a mudança esperada na (log) taxa de incidência com aumento de uma unidade de cobertura vacinal no tempo t ;

A variável offset (pop) é ajustada no modelo para converter a contagem numa taxa e controlar possíveis flutuações na população ao longo do tempo.

Um termo de sazonalidade ajustado através de séries de Fourier também foi incluído no modelo.

3.4.2 Modelo Final

Primeiramente, foi feita uma análise descritiva (medidas resumo e gráficos das séries temporais) das taxas de incidência de coqueluche nas três faixas etárias do estudo, antes e depois da intervenção.

À semelhança do modelo preliminar, foi realizada uma análise de Série Temporal Interrompida (STI) ajustando um modelo de regressão segmentado Poisson considerando superdispersão com as seguintes variáveis (BERNAL, 2017):

1. t : tempo em meses desde o início do estudo ($t=1, 2, \dots, 100$);
2. Y_{jit} : número de casos na UF “j”, da Região “i”, no tempo “t”;
3. pop_{jit} : população na UF “j”, da Região “i”, no tempo “t”;
4. reg : variável indicadora de região do país;
5. $cv.dTpa_{jit}$: cobertura vacinal na UF “j”, da Região “i”, no tempo “t”. O período pré-intervenção foi codificado “0” e o período pós-intervenção foi codificado com a cobertura vacinal no tempo “t” sendo “1” o valor máximo;
6. $surto_{jit}$: variável indicadora do surto ocorrido entre agosto de 2011 a agosto de 2014 (codificado 1 durante o surto e 0 nos demais meses).

O modelo Poisson usado para os dados de contagem Y_{jit} segue a seguinte definição: $Y_{jit} \sim \text{Poisson}(\lambda_{jit})$, λ_{jit} é a taxa de incidência na UF “j”, da Região “i” no tempo “t”.

$\log \lambda_{jit} = \text{offset}(\text{pop})b_0 + b_{1i}reg_i + b_2t + b_3cv.dTpa_t + b_4surto_t + b_{5i}t^*reg_i + b_6t^*cv.dTpa_t + b_7t^*surto_t + b_{8i}reg_i^*surto_t$, em que b_0 representa a (log) taxa de incidência na região referência (centro oeste) no tempo $t=0$;

b_{1i} é o efeito diferencial da região i na (log) taxa de incidência, i =norte, nordeste, sul, sudeste;

b_2 é a mudança esperada na (log) taxa de incidência na região referência com aumento de uma unidade de tempo;

b_3 é o efeito médio da cobertura vacinal;

b_4 efeito médio do período de surto;

b_{5i} é a mudança esperada na (log) taxa de incidência com aumento de uma unidade de tempo na região i ;

b_6 é a mudança esperada na (log) taxa de incidência com aumento de uma unidade de cobertura vacinal no tempo t ;

b_7 é a mudança esperada na (log) taxa de incidência no ano de epidêmico de 2014 no tempo t ;

b_{8i} é o efeito diferencial da região i na (log) taxa de incidência no ano epidêmico de 2014.

A variável $\text{offset}(\text{pop})$ é ajustada no modelo para converter a contagem numa taxa e controlar possíveis flutuações na população ao longo do tempo.

Um termo de sazonalidade ajustado através de séries de Fourier também foi incluído no modelo final.

A mesma análise foi repetida para as faixas etárias de dois a seis meses de vida e de seis meses a um ano de idade.

4. RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA

A Tabela 2 traz a análise descritiva das taxas de incidência observadas por faixa etária do estudo, no período pré-intervenção. Para cada Região e faixa etária, tem-se o sumário das taxas de incidência mensal observada.

TABELA 2 – SUMÁRIO DAS TAXAS DE INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM MENORES DE 1 ANO DE IDADE, POR 100.000 HABITANTES, POR REGIÃO DO BRASIL, ANTES DA INTERVENÇÃO.

Pré-intervenção: out/10 - dez/14						
		Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo
< 2 meses						
	Norte	0	0	0	8.4	160.9
	Nordeste	0	0	5	16.2	107.4
	Sudeste	0	7	14.3	26	211.3
	Sul	0	8.4	20.7	34.4	106.5
	Centro-Oeste	0	0	12.8	28.5	136.3
> 2 e < 6 meses						
	Norte	0	0	0	12.1	162.6
	Nordeste	0	0	5.8	14.9	113.5
	Sudeste	0	6.1	12.7	25	300.7
	Sul	0	10	20	33.6	97
	Centro-Oeste	0	0	9.8	23.5	86.1
> 6 meses						
	Norte	0	0	0	0	36.6
	Nordeste	0	0	0	2	31.2
	Sudeste	0	0	1.5	3.9	101.2
	Sul	0	0	2.4	5.3	26.7
	Centro-Oeste	0	0	0	4.5	36.6

Fonte: A autora (2020).

A Tabela 3 traz a análise descritiva das taxas de incidência observadas por faixa etária do estudo, no período pós-intervenção. Para cada Região e faixa etária, temos o sumário das taxas de incidência mensal observada.

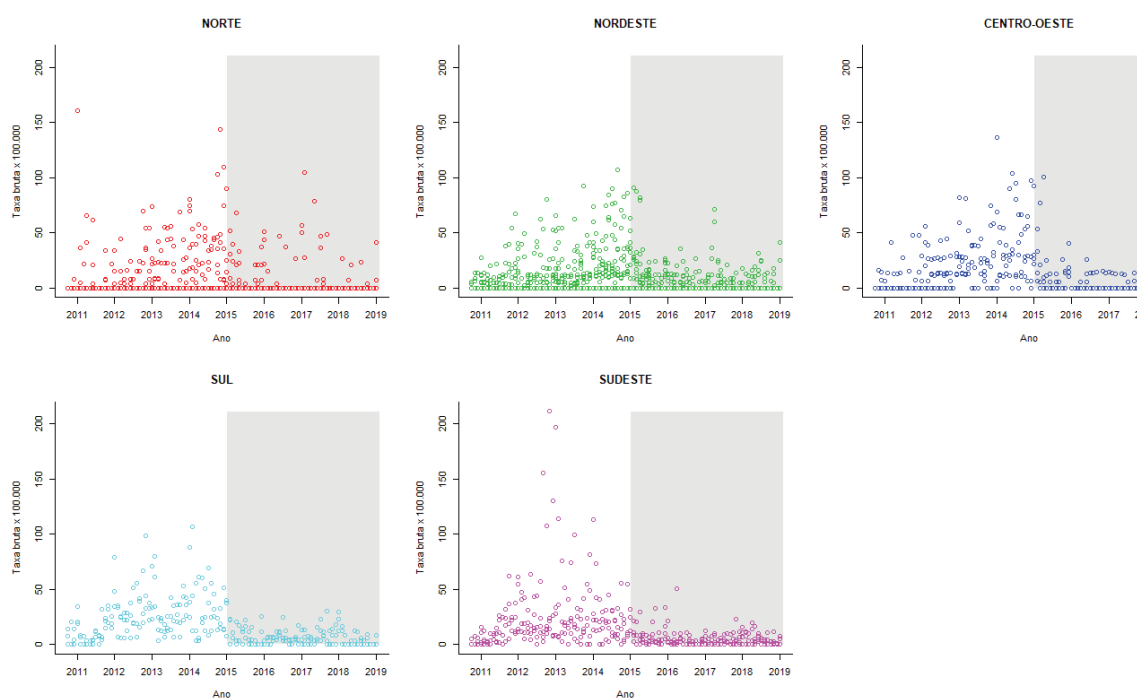
TABELA 3 – SUMÁRIO DAS TAXAS DE INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM MENORES DE 1 ANO DE IDADE, POR 100.000 HABITANTES, POR REGIÃO DO BRASIL, APÓS A INTERVENÇÃO.

Pós intervenção: jan/15 - jan/19						
		Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo
< 2 meses						
	Norte	0	0	0	0	104.7
	Nordeste	0	0	0	5.9	91.2
	Sudeste	0	0	2.8	7.7	50.7
	Sul	0	0	4.2	11.3	39.9
	Centro-Oeste	0	0	0	6.3	101.1
> 2 e < 6 meses						
	Norte	0	0	0	3	74.6
	Nordeste	0	0	0	6.1	75
	Sudeste	0	2.1	4.4	7.1	49.3
	Sul	0	3.2	6.1	10.4	41.3
	Centro-Oeste	0	0	3	6.9	54.6
> 6 meses						
	Norte	0	0	0	0	31.9
	Nordeste	0	0	0	2.2	24.3
	Sudeste	0	0	0.8	1.7	17.3
	Sul	0	0	1.4	2.7	12.2
	Centro-Oeste	0	0	0	0	13.9

FONTE: A autora (2020).

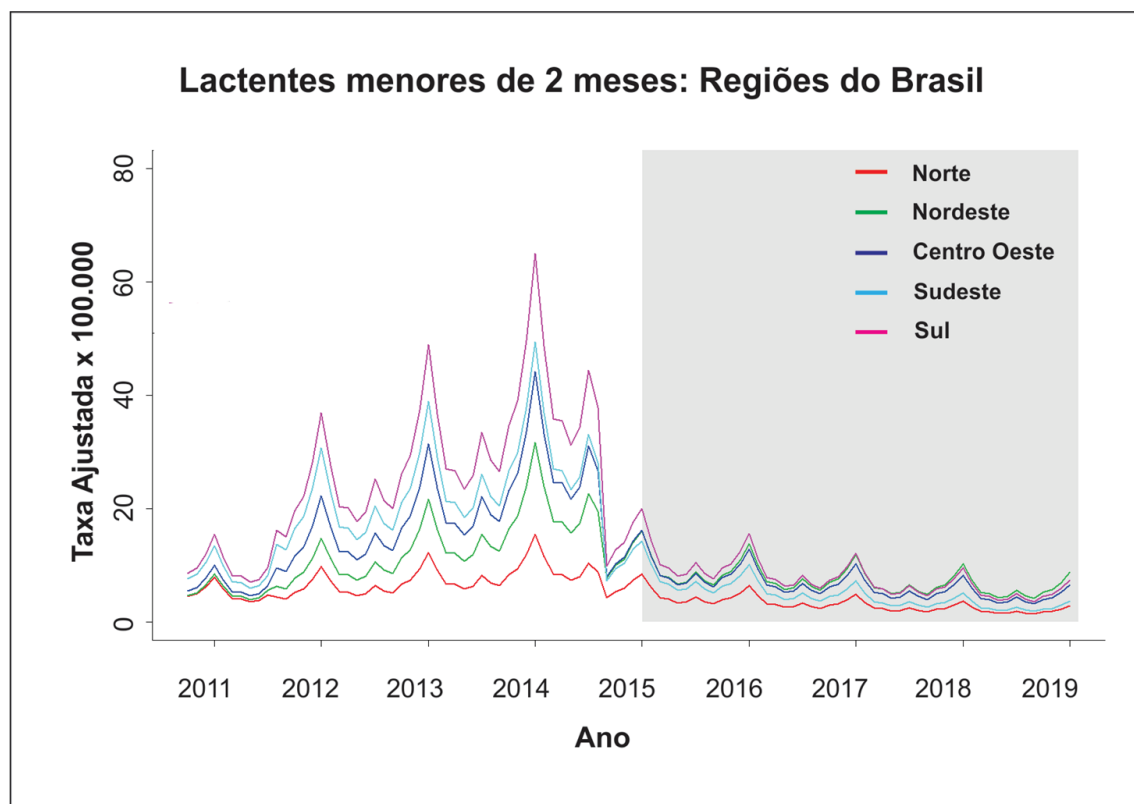
As Figuras 2 e 3 mostram, respectivamente, as incidências observadas e a taxa de incidência ajustada pelo modelo final em cada Região do Brasil, em menores de dois meses de idade. O modelo foi ajustado para o surto ocorrido de agosto de 2011 a agosto de 2014 e para sazonalidade. A área cinza corresponde ao período pós-intervenção.

FIGURA 2- TAXA DE INCIDÊNCIA MENSAL OBSERVADA, POR 100.000, POR REGIÃO DO BRASIL, EM MENORES DE DOIS MESES



FONTE: A autora (2020).

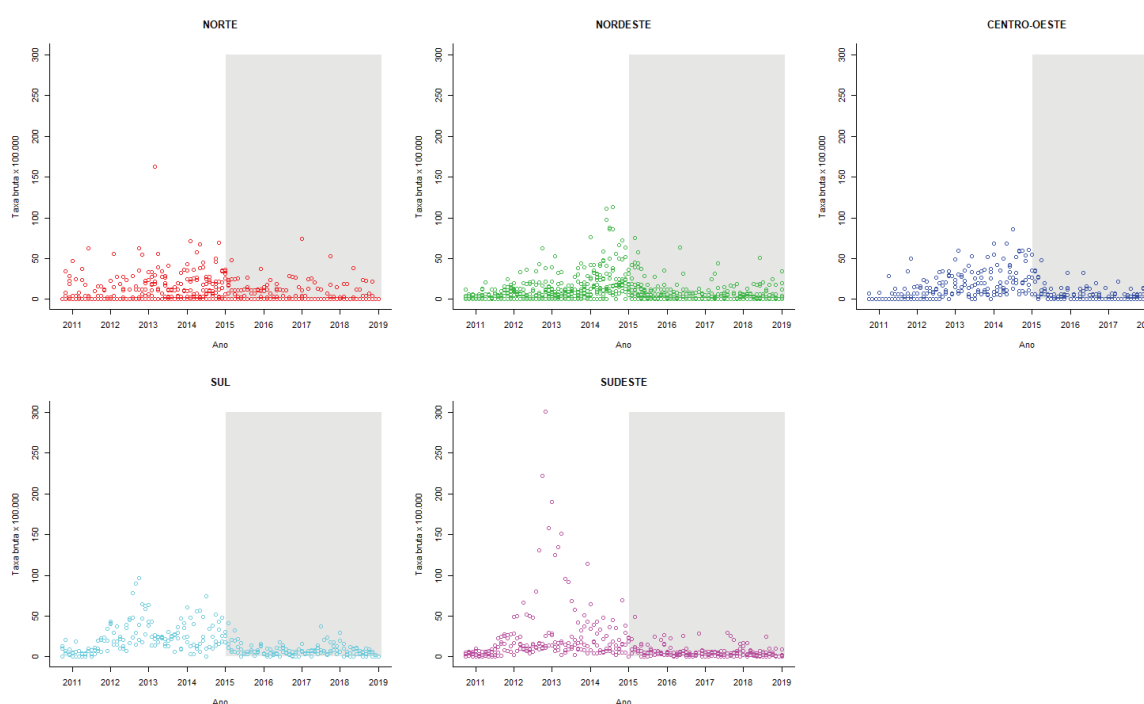
FIGURA 3 - TAXA DE INCIDÊNCIA AJUSTADA PELO MODELO FINAL EM CADA REGIÃO DO BRASIL, EM MENORES DE DOIS MESES DE IDADE.



FONTE: A autora (2020).

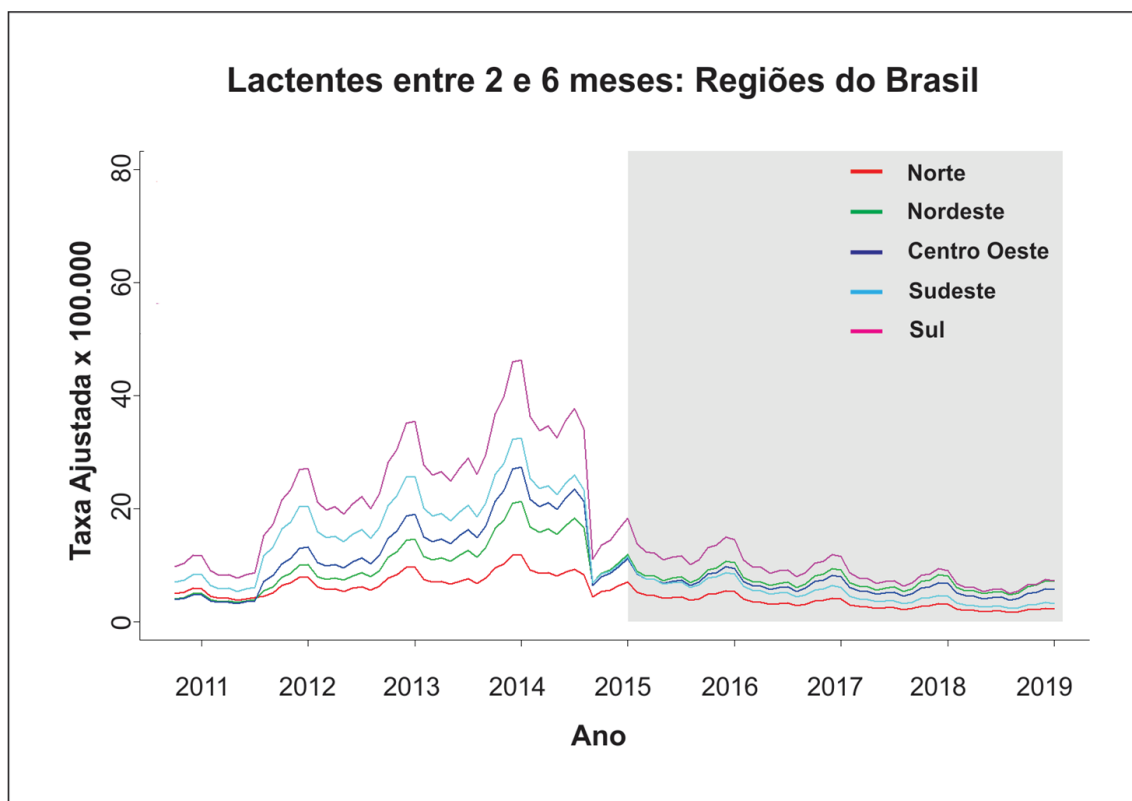
As Figuras 4 e 5 mostram, respectivamente, as incidências observadas e a taxa de incidência ajustada pelo modelo final em cada Regiões do Brasil, para crianças entre dois e seis meses de idade. O modelo foi ajustado para o surto ocorrido de agosto de 2011 a agosto de 2014 e para sazonalidade. A área cinza corresponde ao período pós-intervenção.

FIGURA 4 - TAXA DE INCIDÊNCIA MENSAL OBSERVADA, POR 100.000, POR REGIÃO DO BRASIL, EM LACTENTES DE DOIS A SEIS MESES.



FONTE: A autora (2020).

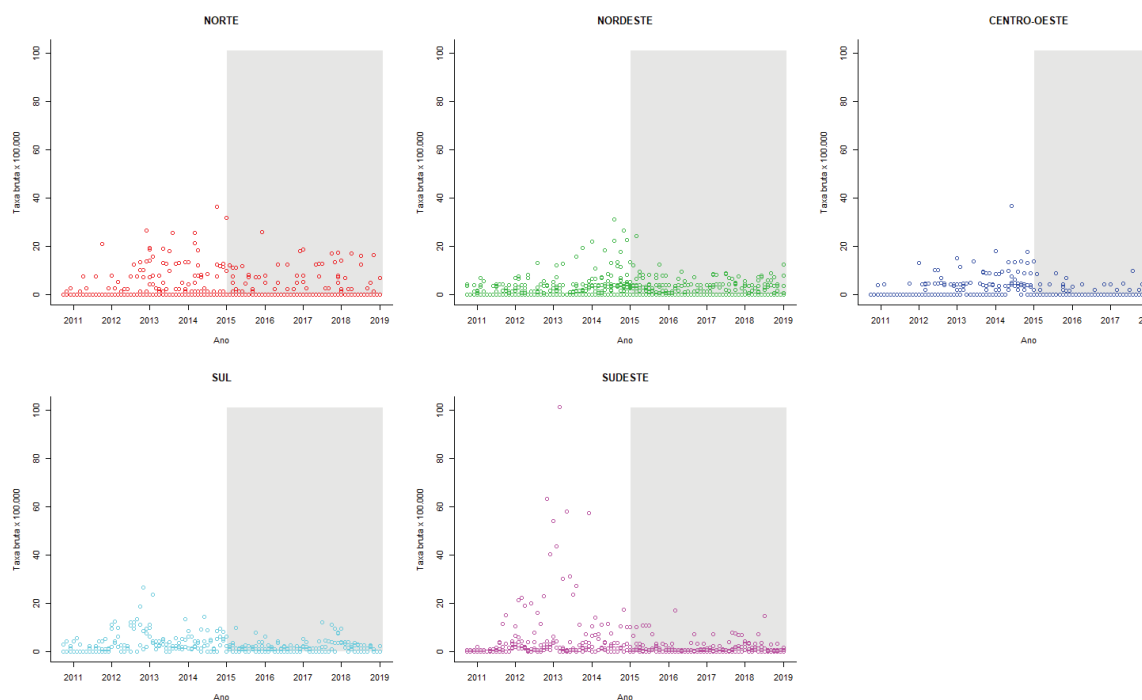
FIGURA 5 - TAXA DE INCIDÊNCIA AJUSTADA PELO MODELO FINAL EM CADA REGIÃO DO BRASIL, EM LACTENTES DE DOIS A SEIS MESES.



FONTE: A autora (2020).

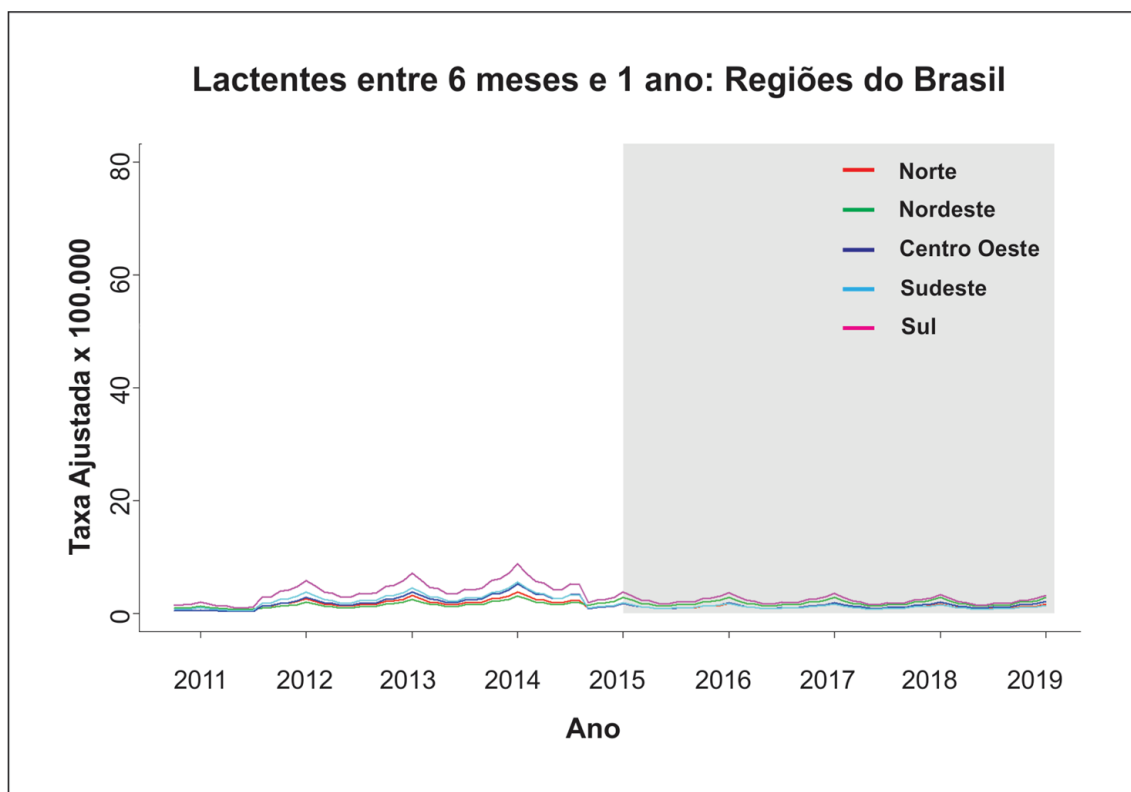
As Figuras 6 e 7 mostram, respectivamente, as incidências observadas e a taxa de incidência ajustada pelo modelo final em cada Região do Brasil, para lactentes entre seis meses e um ano de idade. O modelo foi ajustado para o surto ocorrido de agosto de 2011 a agosto de 2014 e para sazonalidade. A área cinza corresponde ao período pós-intervenção.

FIGURA 6 - TAXA DE INCIDÊNCIA MENSAL OBSERVADA, POR REGIÃO DO BRASIL, EM LACTENTES ENTRE SEIS MESES E UM ANO DE IDADE.



FONTE: A autora (2020).

FIGURA 7 - TAXA DE INCIDÊNCIA AJUSTADA PELO MODELO FINAL EM CADA REGIÃO DO BRASIL, EM LACTENTES DE SEIS MESES A UM ANO DE IDADE.



FONTE: A autora (2020).

4.2 COBERTURAS VACINAIS

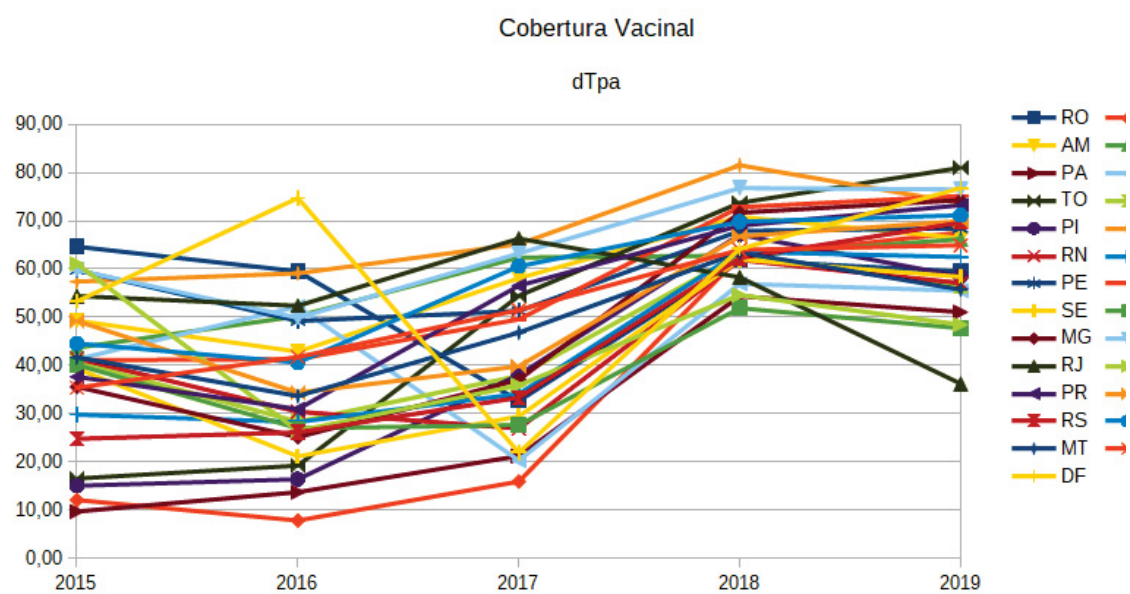
As coberturas vacinais de dTpa em gestante no Brasil foram obtidas no site do DATASUS em 23 de julho de 2019. De acordo com o DATASUS, o cálculo da cobertura vacinal de dTpa em gestantes é feito com base no número de doses aplicadas no ano, dividido pela estimativa de nascidos vivos no mesmo ano e UF. A Tabela 4 mostra as coberturas médias anuais, por UF, entre os anos de 2015 e 2019 e a Figura 8 mostra o gráfico de linha com os mesmos valores. Observa-se que a partir de 2017 houve um aumento da cobertura vacinal média em todas as UF, provavelmente porque a vacina passou a ser aplicada a partir da 20ª semana de gestação – em 2015 e 2016 a vacina foi aplicada a partir da 28ª semana de gestação (BRASIL, 2016). Ainda assim, nenhuma UF atingiu a meta proposta pelo Ministério da Saúde, de 100% de cobertura vacinal em gestantes.

TABELA 4: COBERTURA VACINAL DE dTpa EM GESTANTES, POR ANO E POR UF DO BRASIL.

UF		Região	2015	2016	2017	2018	2019
Rondônia	RO	Norte	64,65%	59,53%	32,67%	61,84%	59,48%
Acre	AC	Norte	12,08%	7,84%	15,92%	62,58%	67,58%
Amazonas	AM	Norte	49,29%	42,85%	58,11%	70,85%	66,41%
Roraima	RR	Norte	43,67%	50,22%	62,40%	62,80%	66,22%
Pará	PA	Norte	9,71%	13,72%	21,22%	54,37%	51,06%
Amapá	AP	Norte	41,29%	52,23%	20,28%	56,95%	55,52%
Tocantins	TO	Norte	16,55%	19,23%	54,45%	73,73%	81,03%
Maranhão	MA	Norte	40,72%	28,32%	37,83%	62,98%	56,55%
Piauí	PI	Norte	15,05%	16,40%	38,07%	67,14%	58,47%
Ceará	CE	Nordeste	57,40%	59,12%	65,18%	81,53%	73,69%
Rio Grande do Norte	RN	Nordeste	41,42%	30,41%	26,92%	61,88%	57,10%
Paraíba	PB	Nordeste	29,79%	28,28%	34,11%	63,58%	62,51%
Pernambuco	PE	Nordeste	59,77%	49,22%	51,30%	67,91%	68,44%
Alagoas	AL	Nordeste	41,10%	41,31%	49,56%	72,84%	75,17%
Sergipe	SE	Nordeste	39,36%	21,14%	29,44%	61,98%	58,40%
Bahia	BA	Nordeste	40,12%	26,96%	27,64%	51,89%	47,72%
Minas Gerais	MG	Sudeste	35,56%	25,14%	37,02%	71,70%	74,32%
Espírito Santo	ES	Sudeste	59,81%	49,87%	63,25%	76,80%	76,52%
Rio de Janeiro	RJ	Sudeste	54,41%	52,38%	66,32%	58,29%	36,21%
São Paulo	SP	Sudeste	61,09%	26,42%	35,90%	54,62%	48,46%
Paraná	PR	Sul	37,65%	30,94%	56,55%	69,00%	73,24%
Santa Catarina	SC	Sul	49,21%	34,36%	39,83%	66,79%	69,94%
Rio Grande do Sul	RS	Sul	24,78%	26,13%	33,34%	62,30%	69,65%
Mato Grosso do Sul	MS	Centro-Oeste	44,57%	40,61%	60,58%	69,82%	71,16%
Mato Grosso	MT	Centro-Oeste	41,69%	33,66%	46,82%	63,48%	55,75%
Goiás	GO	Centro-Oeste	35,39%	41,76%	51,50%	63,98%	64,93%
Distrito Federal	DF	Centro-Oeste	53,29%	74,74%	21,95%	64,18%	76,79%

FONTE: A autora (2020).

FIGURA 8 - COBERTURA VACINAL DE DTPA EM GESTANTES, POR ANO E POR UF DO BRASIL.



FONTE: A autora (2020).

4.3 RESULTADOS DOS MODELOS PRELIMINARES

A região de referência dos três modelos preliminares (zero a dois meses, dois a seis meses e seis meses a um ano) é a Região Centro-Oeste, que aparece nas tabelas como “Intercept”. A Região Centro-Oeste foi escolhida para ser a referência de todos os modelos porque, na maior parte do período estudado, suas taxas de incidência de coqueluche são maiores que as taxas das Regiões Norte e Nordeste e menores que as taxas das Regiões Sul e Sudeste. As regiões Sul e Sudeste apresentam taxa de incidência maior em relação à Região Centro Oeste (*Hazard Ratio* acima de “1”) e as Regiões Norte e Nordeste apresentam taxa de incidência menor na mesma comparação (*Hazard Ratio* abaixo de “1”), para um Intervalo de Confiança (IC) de 95%. A interação tempo e cobertura vacinal da dTpa mostra o efeito da vacina em reduzir a taxa de incidência da doença, comparando a média das Regiões do Brasil com a Região Centro-Oeste. Para todos os modelos, a redução mensal da taxa de incidência de coqueluche foi calculada subtraindo de “1” o valor do *Hazard Ratio* “tempo: cv.dTpa2” encontrado pelo modelo, e expressando o resultado em percentual. Assim, para os três modelos (zero a dois meses, dois a seis meses e seis meses a um ano) temos, respectivamente, uma redução mensal média na taxa de incidência de 6,5%, 5,4% e 1,9% das Regiões Norte, Nordeste, Sul e Sudeste em comparação com a Região Centro Oeste.

O efeito descrito acima é melhor demonstrado nas Figuras 9 a 23, onde a linha pontilhada traça o comportamento da doença no cenário hipotético em que não houve a introdução da vacina no Brasil, a linha contínua mostra o modelo ajustado aos dados, os círculos mostram a taxa de incidência por UF da referida Região do Brasil e a área cinza corresponde ao período pós-intervenção. Os modelos preliminares não levam em consideração o surto de coqueluche ocorrido da Semana Epidemiológica 30 de 2011 à Semana Epidemiológica 33 de 2014 (BRASIL, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE 2016). Portanto, a diminuição da incidência de coqueluche calculada por estes modelos é atribuída somente à ciclicidade da doença e ao efeito da vacina.

Nas subseções abaixo, de 4.3.1 a 4.3.3, estão descritos os resultados de cada modelo, bem como suas representações gráficas.

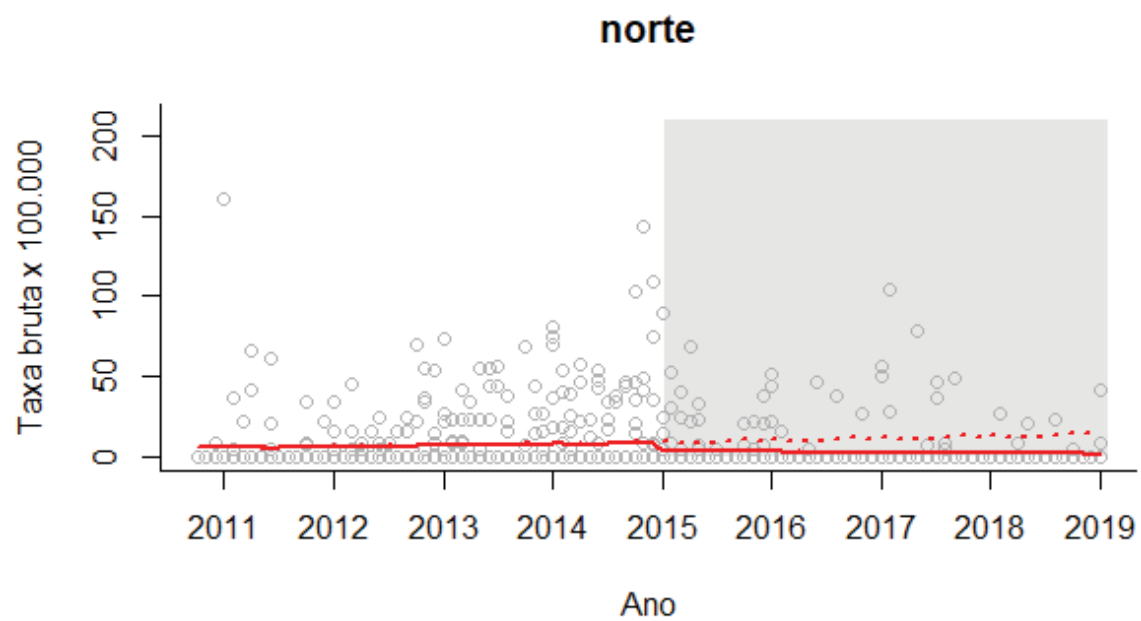
4.3.1 Menores de dois meses de idade

TABELA 5 – RESULTADOS DO MODELO PRELIMINAR EM LACTENTES MENORES DE DOIS MESES.

	Estimate	StdErr	z	P	Hazard Ratio	2.5%	97.5%
(Intercept)	-9.224	0.194	-47.544	0.000	0.000	0.000	0.000
regnordeste	-0.472	0.222	-2.128	0.033	0.624	0.404	0.963
regnorte	-0.651	0.307	-2.120	0.034	0.521	0.285	0.952
regsudeste	0.430	0.205	2.102	0.036	1.537	1.029	2.295
regsul	0.590	0.225	2.629	0.009	1.804	1.162	2.802
tempo	0.018	0.004	4.147	0.000	1.018	1.009	1.026
cv.dTpa2	1.323	0.650	2.036	0.042	3.756	1.050	13.426
regnordeste:tempo	0.005	0.005	1.197	0.231	1.005	0.997	1.014
regnorte:tempo	-0.008	0.006	-1.174	0.241	0.993	0.980	1.005
regsudeste:tempo	-0.009	0.004	-2.123	0.034	0.991	0.983	0.999
regsul:tempo	-0.007	0.005	-1.446	0.148	0.993	0.984	1.002
tempo:cv.dTpa2	-0.067	0.009	-7.209	0.000	0.935	0.919	0.953

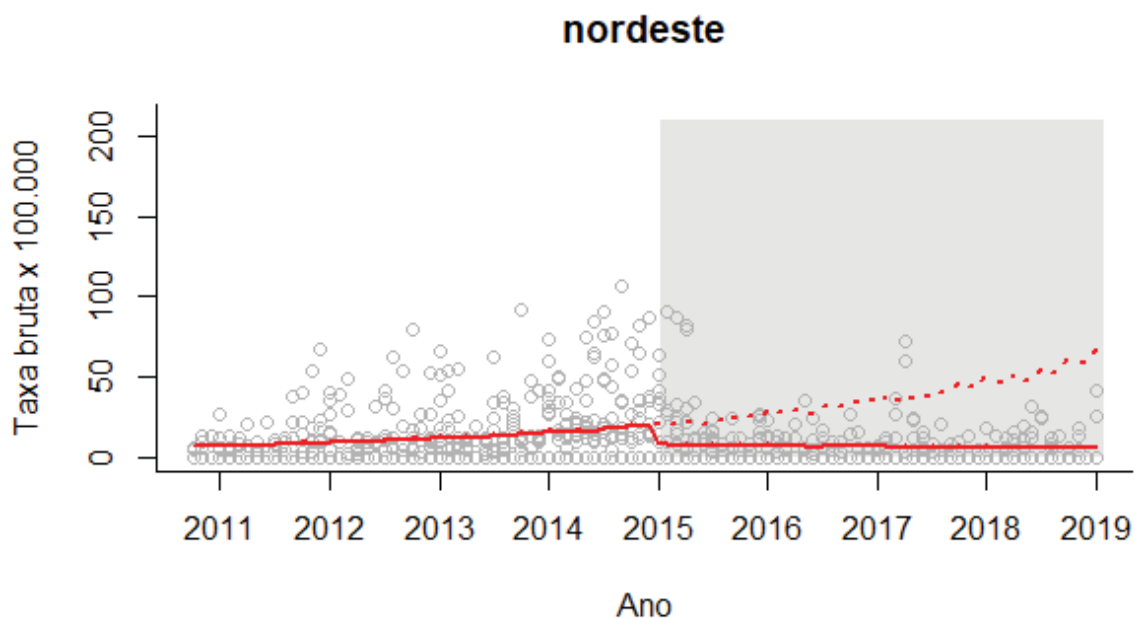
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 9: INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM MENORES DE 2 MESES POR 100.000, NA REGIÃO NORTE, DE ACORDO COM O MODELO PRELIMINAR.



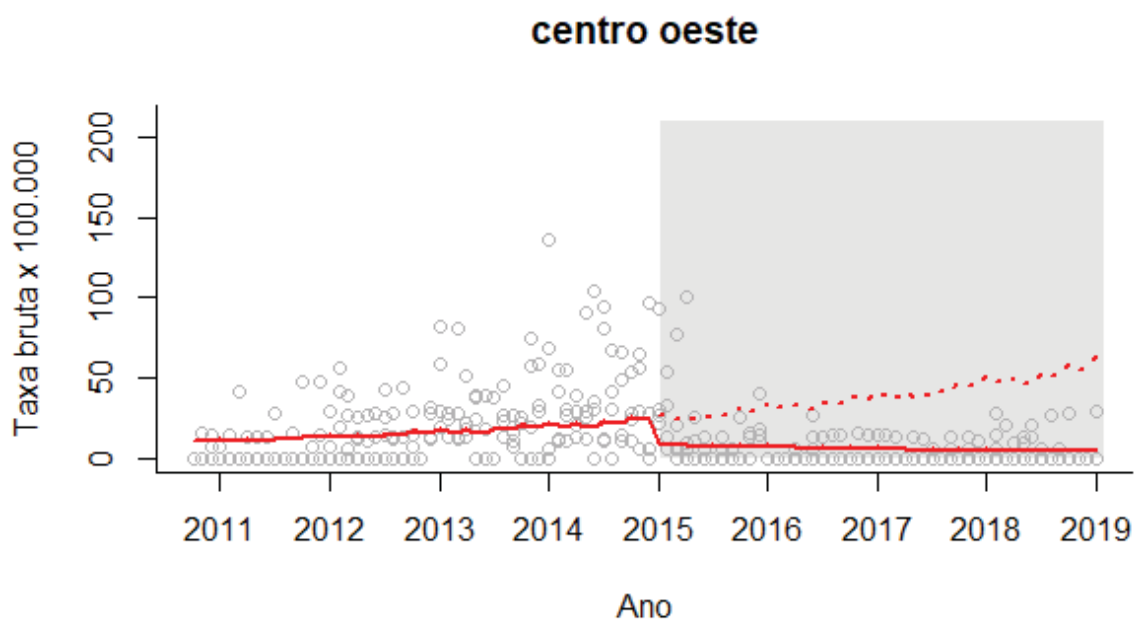
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 10 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM MENORES DE 2 MESES POR 100.000, NA REGIÃO NORDESTE, DE ACORDO COM O MODELO PRELIMINAR.



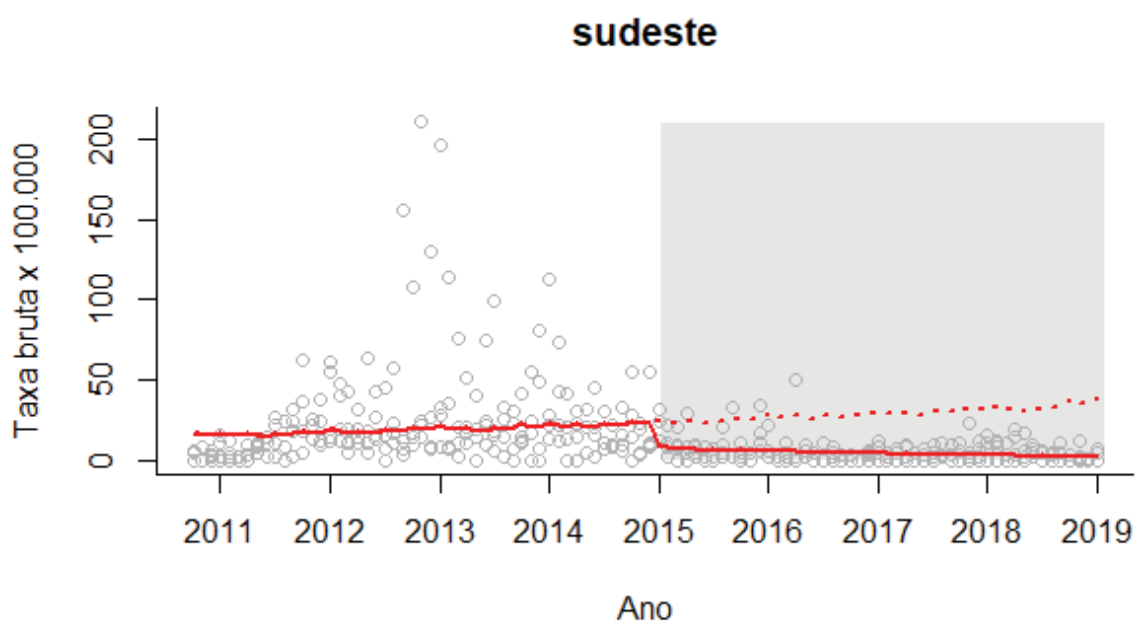
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 11 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM MENORES DE 2 MESES POR 100.000, NA REGIÃO CENTRO OESTE, DE ACORDO COM O MODELO PRELIMINAR.



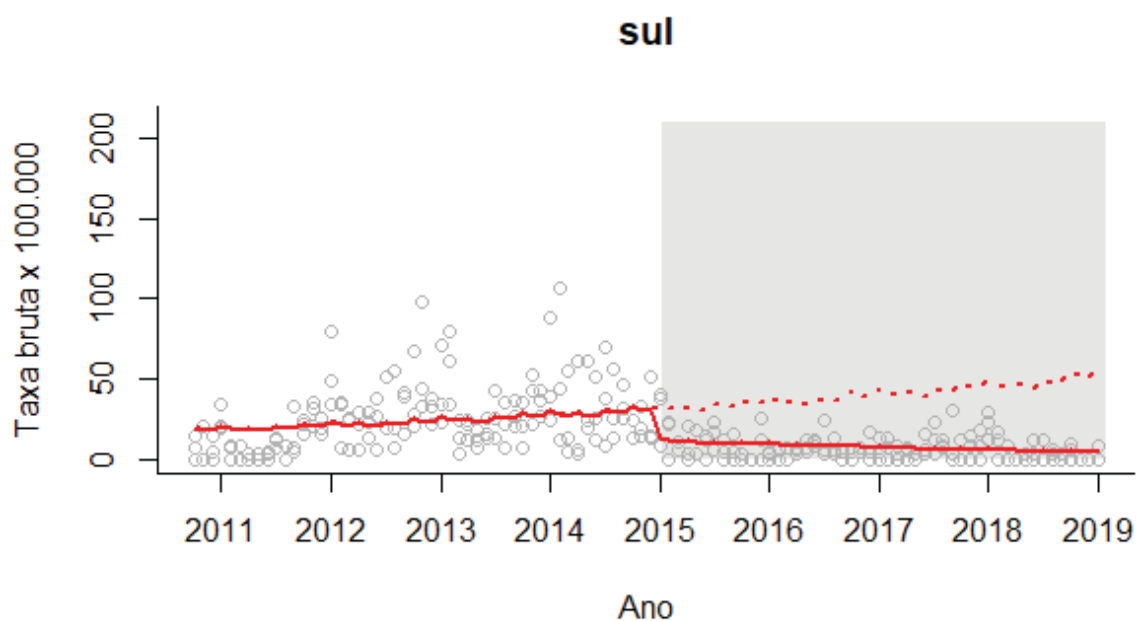
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 12 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM MENORES DE 2 MESES POR 100.000, NA REGIÃO SUDESTE, DE ACORDO COM O MODELO PRELIMINAR.



FONTE: A autora (2020).

FIGURA 13 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM MENORES DE 2 MESES POR 100.000, NA REGIÃO SUL, DE ACORDO COM O MODELO PRELIMINAR.



FONTE: A autora (2020).

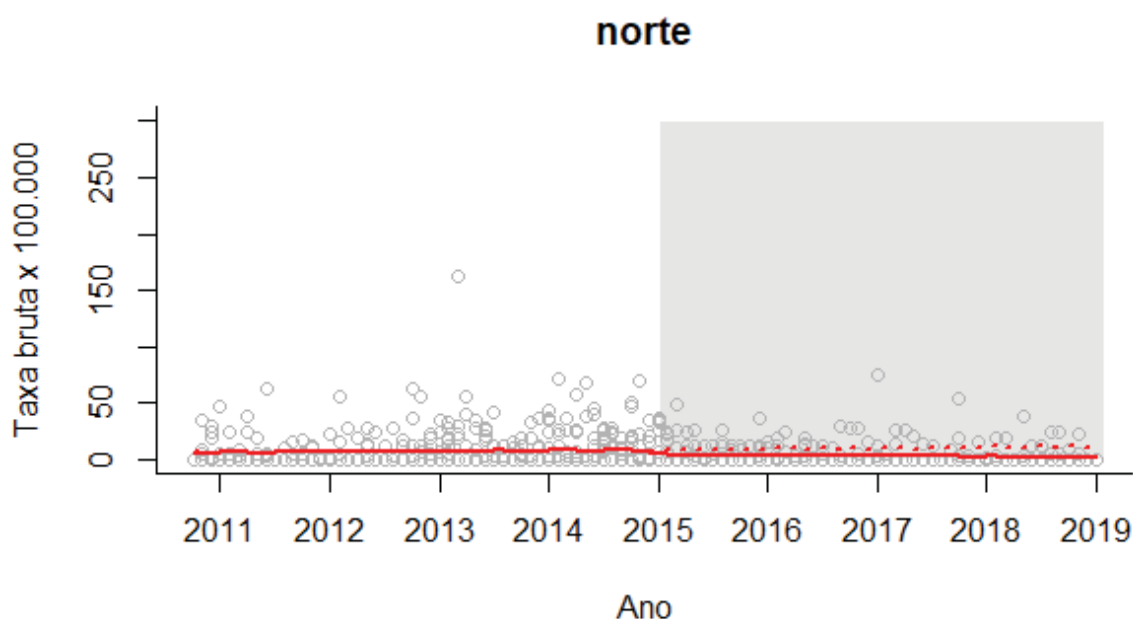
4.3.2 Lactentes de dois a seis meses de idade

TABELA 6 – RESULTADOS DO MODELO PRELIMINAR EM LACTENTES ENTRE DOIS E SEIS MESES.

	Estimate	StdErr	z	P	Hazard Ratio	2.5%	97.5%
(Intercept)	-9.487	0.188	-50.404	0.000	0.000	0.000	0.000
regnordeste	-0.308	0.212	-1.452	0.146	0.735	0.485	1.114
regnorte	-0.322	0.277	-1.160	0.246	0.725	0.421	1.248
regsudeste	0.562	0.197	2.850	0.004	1.754	1.192	2.582
regsul	0.812	0.212	3.829	0.000	2.252	1.486	3.413
tempo	0.017	0.004	4.430	0.000	1.017	1.010	1.025
cv.dTpa2	1.081	0.541	1.999	0.046	2.947	1.021	8.507
regnordeste:tempo	0.004	0.004	0.906	0.365	1.004	0.996	1.012
regnorte:tempo	-0.010	0.006	-1.797	0.072	0.990	0.979	1.001
regsudeste:tempo	-0.010	0.004	-2.626	0.009	0.990	0.982	0.997
regsul:tempo	-0.007	0.004	-1.761	0.078	0.993	0.984	1.001
tempo:cv.dTpa2	-0.055	0.008	-7.271	0.000	0.946	0.933	0.961

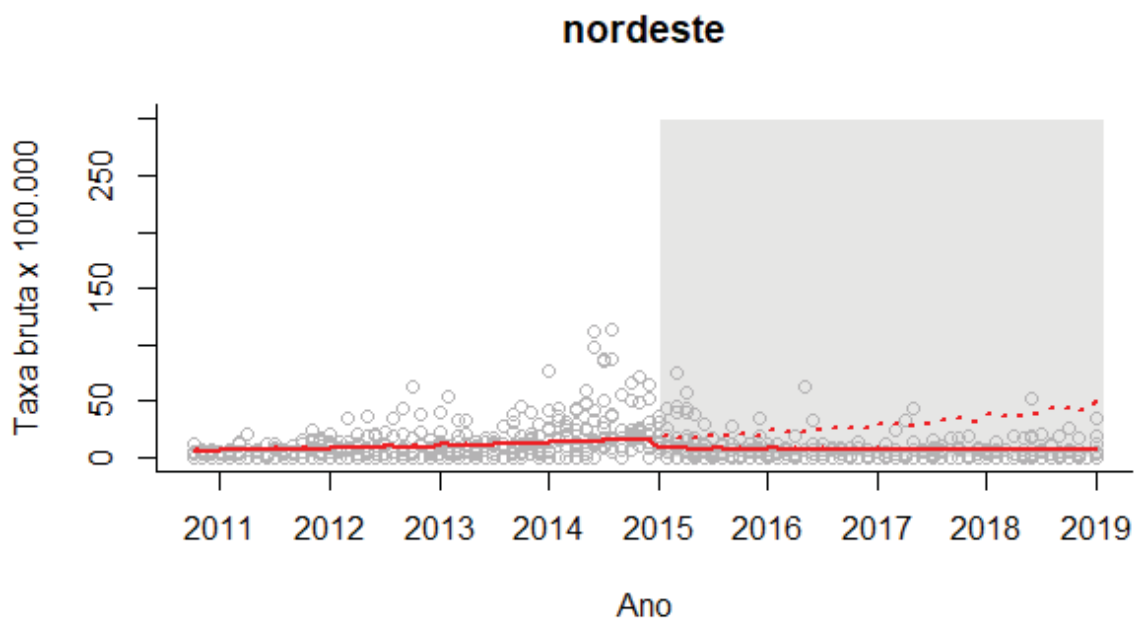
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 14 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES DE 2 A 6 MESES POR 100.000, NA REGIÃO NORTE, DE ACORDO COM O MODELO PRELIMINAR.



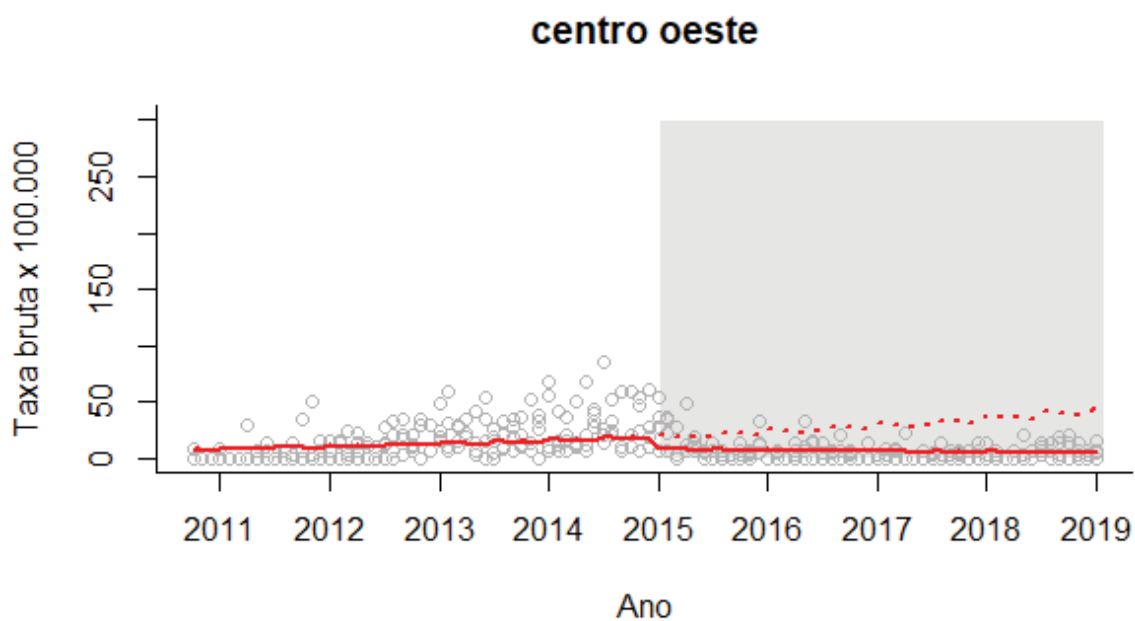
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 15 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES DE 2 A 6 MESES POR 100.000, NA REGIÃO NORDESTE, DE ACORDO COM O MODELO PRELIMINAR.



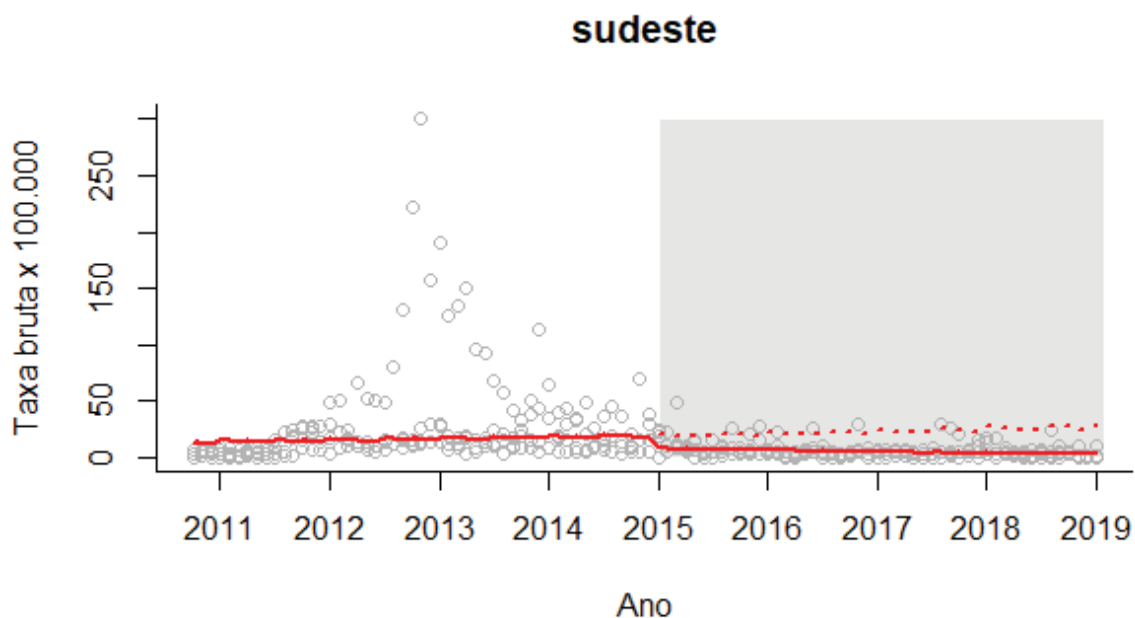
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 16 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES DE 2 A 6 MESES POR 100.000, NA REGIÃO CENTRO OESTE, DE ACORDO COM O MODELO PRELIMINAR.



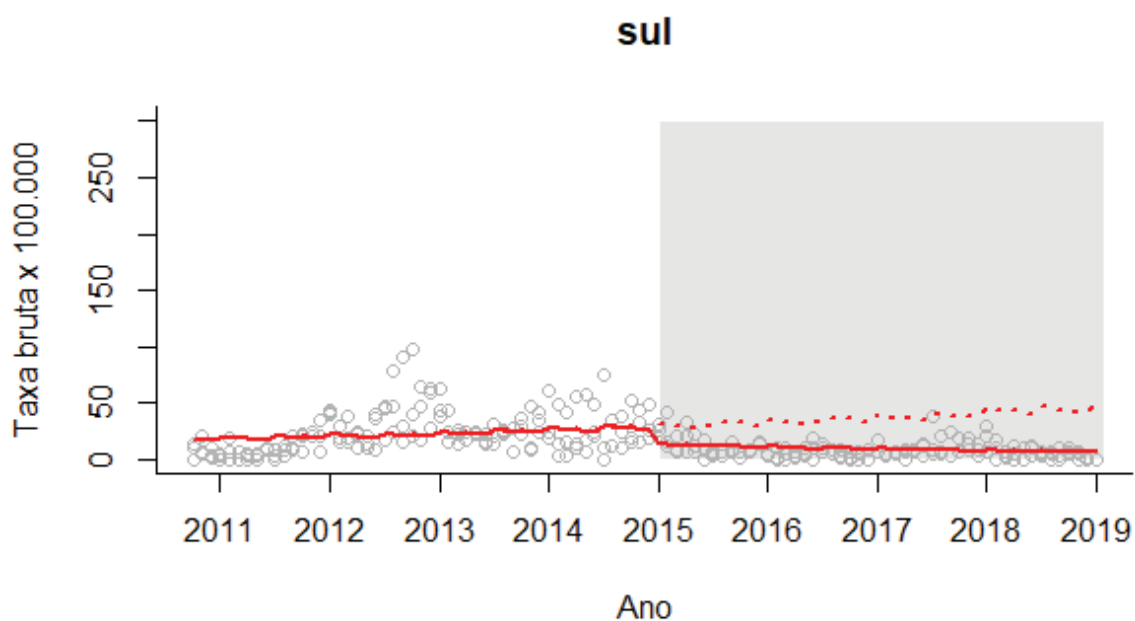
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 17 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES DE 2 A 6 MESES POR 100.000, NA REGIÃO SUDESTE, DE ACORDO COM O MODELO PRELIMINAR.



FONTE: A autora (2020).

FIGURA 18 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES DE 2 A 6 MESES POR 100.000, NA REGIÃO SUL, DE ACORDO COM O MODELO PRELIMINAR.



FONTE: A autora (2020).

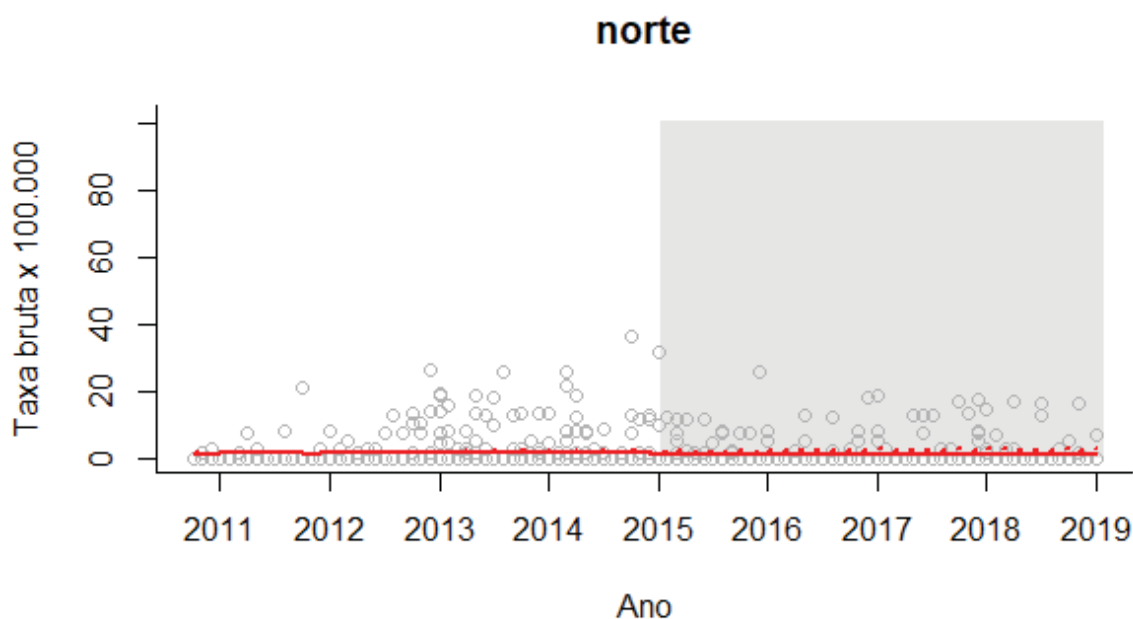
4.3.3 Lactentes de seis meses a um ano

TABELA 7 – RESULTADOS DO MODELO PRELIMINAR EM LACTENTES ENTRE SEIS MESES E UM ANO DE IDADE.

	Estimate	StdErr	z	P	exp(Est.)	2.5%	97.5%	
(Intercept)	-11.190	0.288	-38.839	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
regnordeste	-0.420	0.325	-1.292	0.196	0.657	0.348	1.242	
regnorte	-0.038	0.384	-0.100	0.921	0.962	0.454	2.042	
regsudeste	0.360	0.304	1.184	0.236	1.434	0.790	2.604	
regsul	0.780	0.322	2.420	0.016	2.182	1.160	4.104	
tempo	0.012	0.006	2.070	0.038	1.012	1.001	1.023	
cv.dTpa2	-0.405	0.704	-0.575	0.565	0.667	0.168	2.653	
regnordeste:tempo	0.008	0.006	1.346	0.178	1.008	0.996	1.019	
regnorte:tempo	-0.004	0.007	-0.634	0.526	0.996	0.982	1.009	
regsudeste:tempo	-0.007	0.006	-1.189	0.234	0.993	0.983	1.004	
regsul:tempo	-0.004	0.006	-0.675	0.499	0.996	0.985	1.008	
tempo:cv.dTpa2	-0.019	0.009	-2.056	0.040	0.981	0.964	0.999	

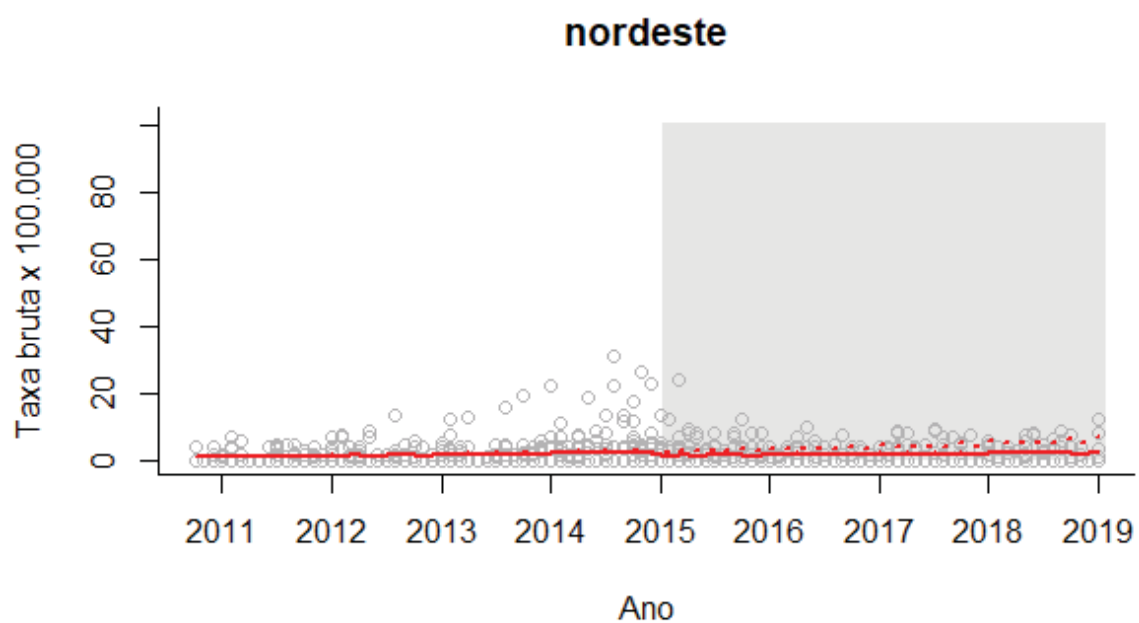
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 19 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES DE 6 MESES A 1 ANO POR 100.000, NA REGIÃO NORTE, DE ACORDO COM O MODELO PRELIMINAR.



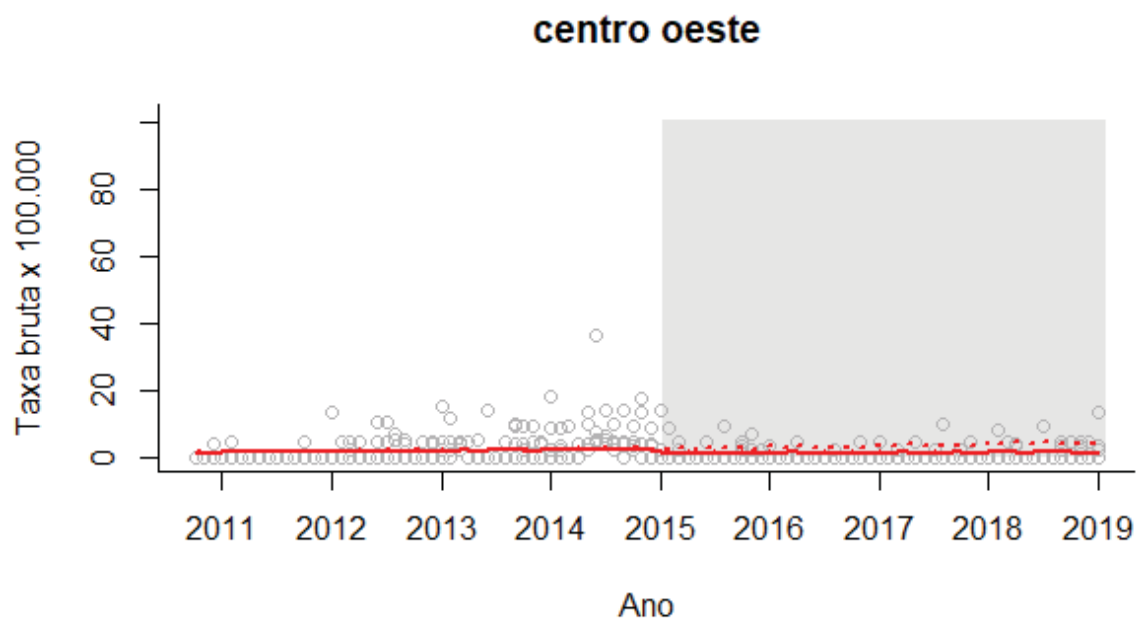
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 20 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES DE 6 MESES A 1 ANO POR 100.000, NA REGIÃO NORDESTE, DE ACORDO COM O MODELO PRELIMINAR.



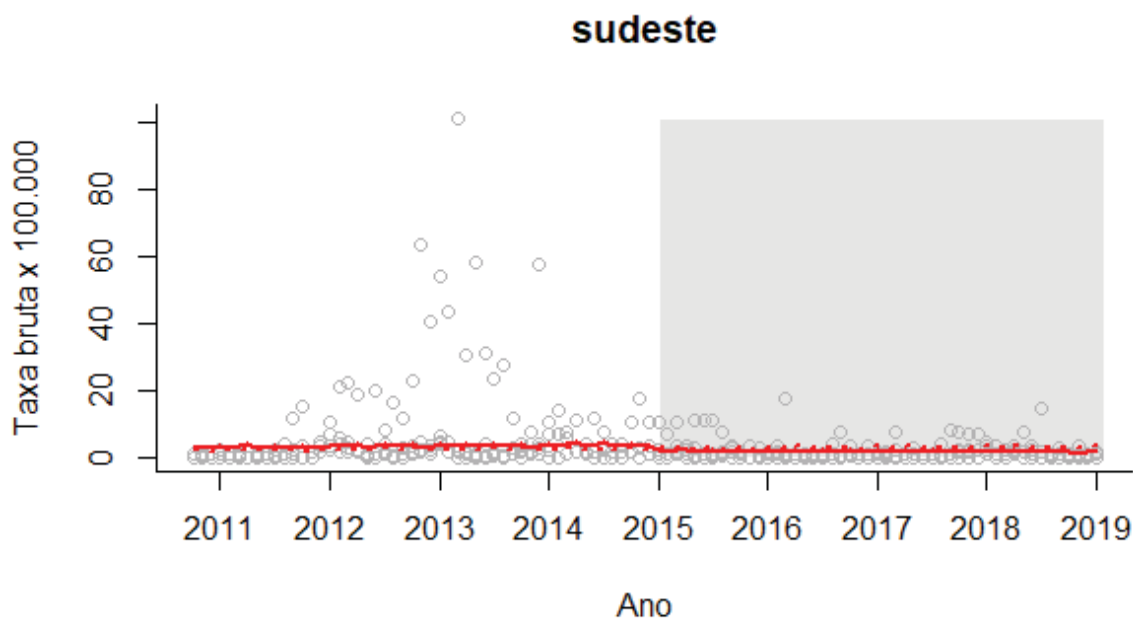
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 21 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES DE 6 MESES A 1 ANO POR 100.000, NA REGIÃO CENTRO OESTE, DE ACORDO COM O MODELO PRELIMINAR.



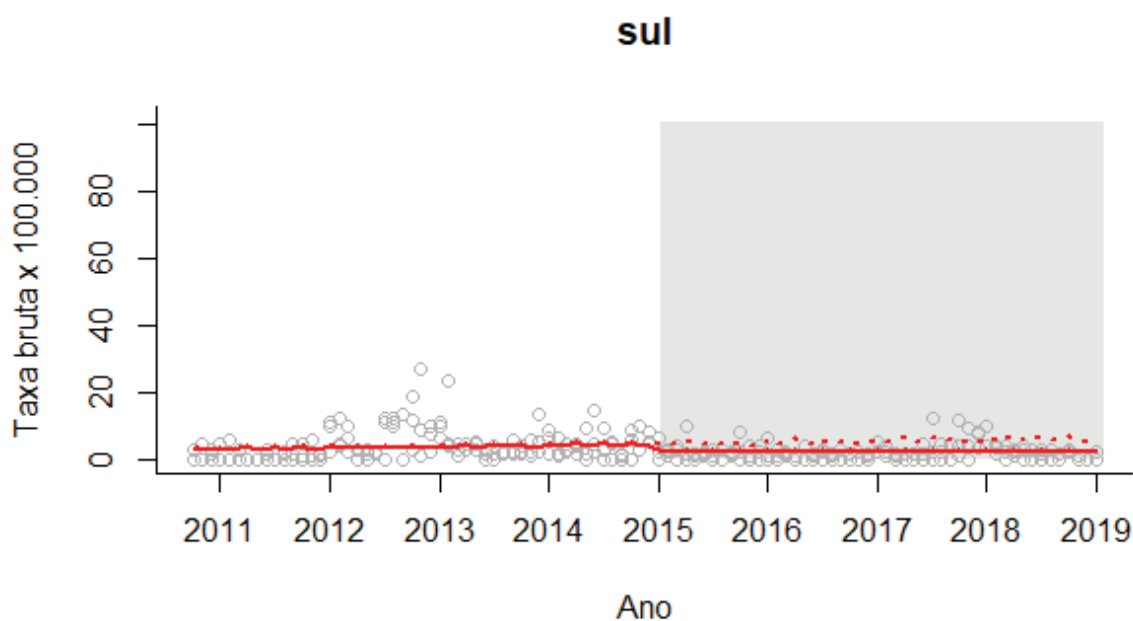
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 22 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES DE 6 MESES A 1 ANO POR 100.000, NA REGIÃO SUDESTE, DE ACORDO COM O MODELO PRELIMINAR.



FONTE: A autora (2020).

FIGURA 23 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES DE 6 MESES A 1 ANO POR 100.000, NA REGIÃO SUL, DE ACORDO COM O MODELO PRELIMINAR.



FONTE: A autora (2020).

4.4 RESULTADOS DOS MODELOS FINAIS

À semelhança dos modelos preliminares, os modelos finais têm como referência a Região Centro-Oeste, que aparece nas tabelas como “Intercept”. O motivo para a Região Centro-Oeste ser escolhida como referência é o mesmo motivo da escolha para os modelos preliminares: na maior parte do período estudado, suas taxas de incidência de coqueluche são maiores que as taxas das Regiões Norte e Nordeste e menores que as taxas das Regiões Sul e Sudeste.

Ao contrário dos modelos preliminares, os modelos finais levam em consideração o surto de coqueluche ocorrido no Brasil, de agosto de 2011 a agosto de 2014. Essa é a maior diferença entre os modelos e pode ser percebida na interação “tempo:cv.dtpa”. O efeito da vacina em reduzir a incidência mensal de coqueluche em todas as faixas etárias é significativo, embora que de magnitude diferente daquele efeito encontrado nos modelos preliminares, pois os modelos atribuem parte da redução ocorrida ao fim do surto da doença.

O *Hazard Ratio* de cada um dos modelos foi calculado comparando a média das Regiões do Brasil com a Região Centro-Oeste. A redução mensal da taxa de incidência de coqueluche foi calculada subtraindo de “1” o valor do *Hazard Ratio* “tempo: cv.dTpa2” encontrado pelo modelo, e expressando o resultado em percentual. Assim, para os três modelos (zero a dois meses, dois a seis meses e seis meses a um ano) temos, respectivamente, uma redução mensal média na taxa de incidência de 6,6%, 6% e 3.4% das Regiões Norte, Nordeste, Sul e Sudeste em comparação com a Região Centro Oeste. O Intervalo de Confiança é de 95%.

O efeito descrito acima é demonstrado nas Figuras 24 a 38, onde a linha pontilhada traça o comportamento da doença no cenário hipotético em que não houve a introdução da vacina no Brasil, a linha contínua mostra o modelo ajustado aos dados, os círculos mostram a taxa de incidência por UF da referida Região do Brasil e a área cinza corresponde ao período pós-intervenção.

Nas subseções abaixo estão descritos os resultados de cada modelo, bem como suas representações gráficas.

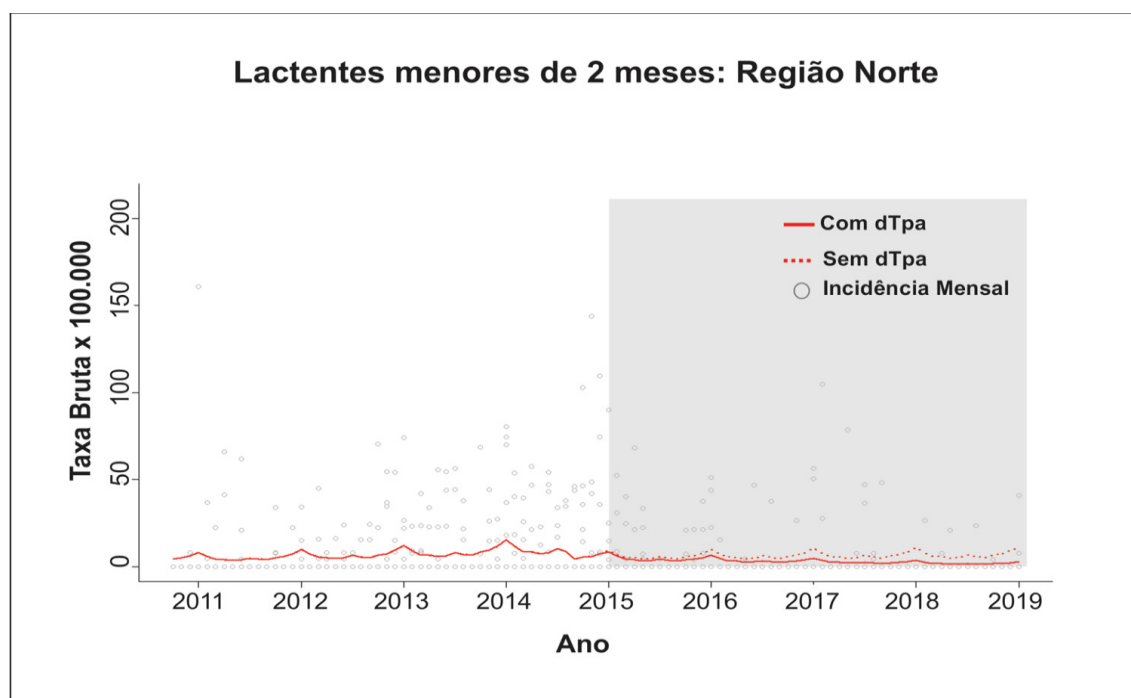
4.4.1 Menores de dois meses de idade

TABELA 8 – RESULTADOS DO MODELO FINAL EM LACTENTES MENORES DE DOIS MESES.

	Estimate	StdErr	z	P	exp(Est.)	2.5%	97.5%
(Intercept)	-9.826	0.316	-31.068	0.000	0.000	0.000	0.000
regnordeste	-0.168	0.356	-0.472	0.637	0.846	0.421	1.698
regnorte	-0.177	0.450	-0.394	0.694	0.838	0.347	2.023
regsudeste	0.345	0.334	1.035	0.301	1.413	0.734	2.718
regsul	0.455	0.367	1.239	0.215	1.577	0.767	3.240
tempo	0.014	0.005	2.615	0.009	1.014	1.003	1.024
cv.dTpa2	3.285	0.581	5.656	0.000	26.702	8.555	83.344
surto	0.409	0.248	1.649	0.099	1.505	0.926	2.448
regnordeste:tempo	0.003	0.005	0.517	0.605	1.003	0.992	1.013
regnorte:tempo	-0.010	0.007	-1.365	0.172	0.990	0.977	1.004
regsudeste:tempo	-0.009	0.005	-1.746	0.081	0.991	0.981	1.001
regsul:tempo	-0.005	0.006	-0.862	0.389	0.995	0.984	1.006
tempo:cv.dTpa2	-0.068	0.008	-8.088	0.000	0.934	0.918	0.949
tempo:surto	0.015	0.004	3.989	0.000	1.015	1.008	1.023
regnordeste:surto	-0.281	0.244	-1.153	0.249	0.755	0.468	1.218
regnorte:surto	-0.491	0.325	-1.511	0.131	0.612	0.324	1.157
regsudeste:surto	0.124	0.229	0.540	0.589	1.132	0.722	1.773
regsul:surto	0.127	0.251	0.505	0.614	1.135	0.694	1.858

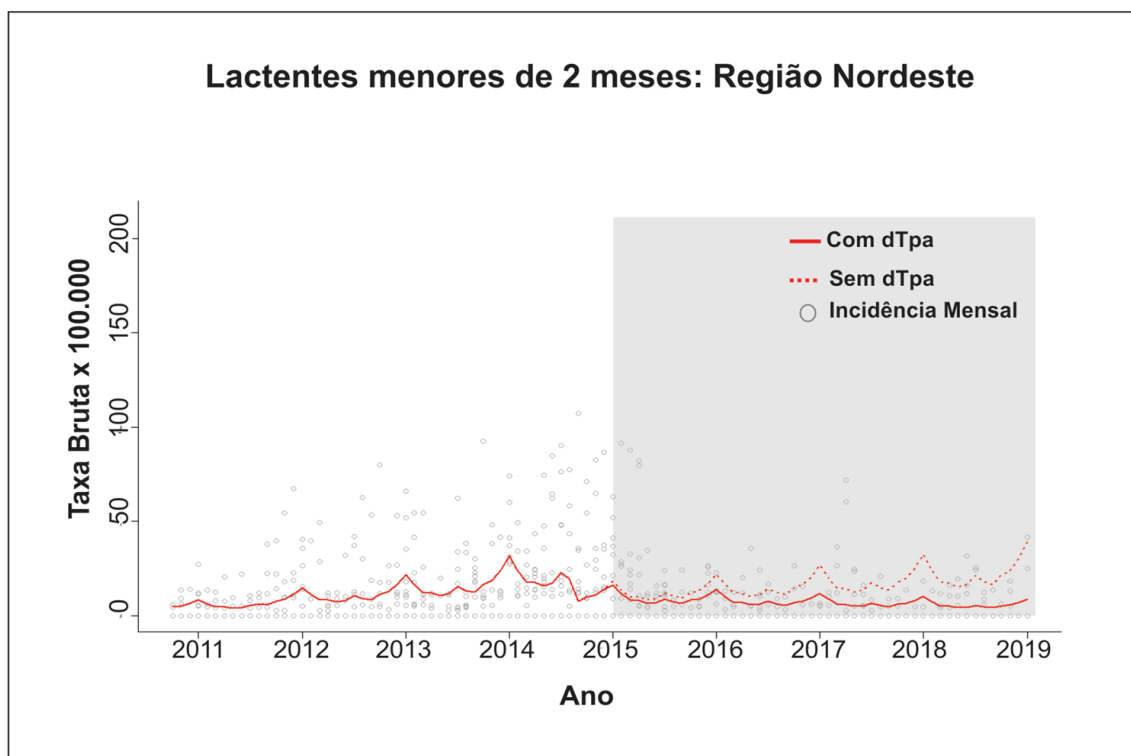
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 24 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM MENORES DE 2 MESES POR 100.000, NA REGIÃO NORTE, DE ACORDO COM O MODELO FINAL.



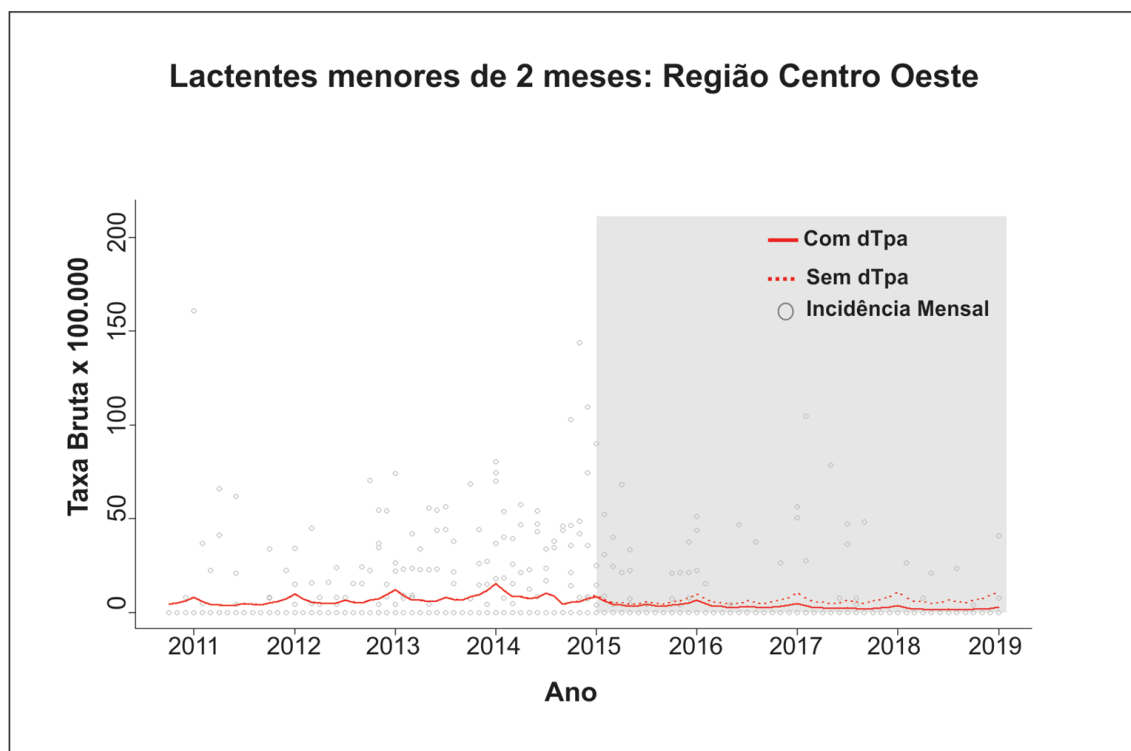
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 25 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM MENORES DE 2 MESES POR 100.000, NA REGIÃO NORDESTE, DE ACORDO COM O MODELO FINAL.



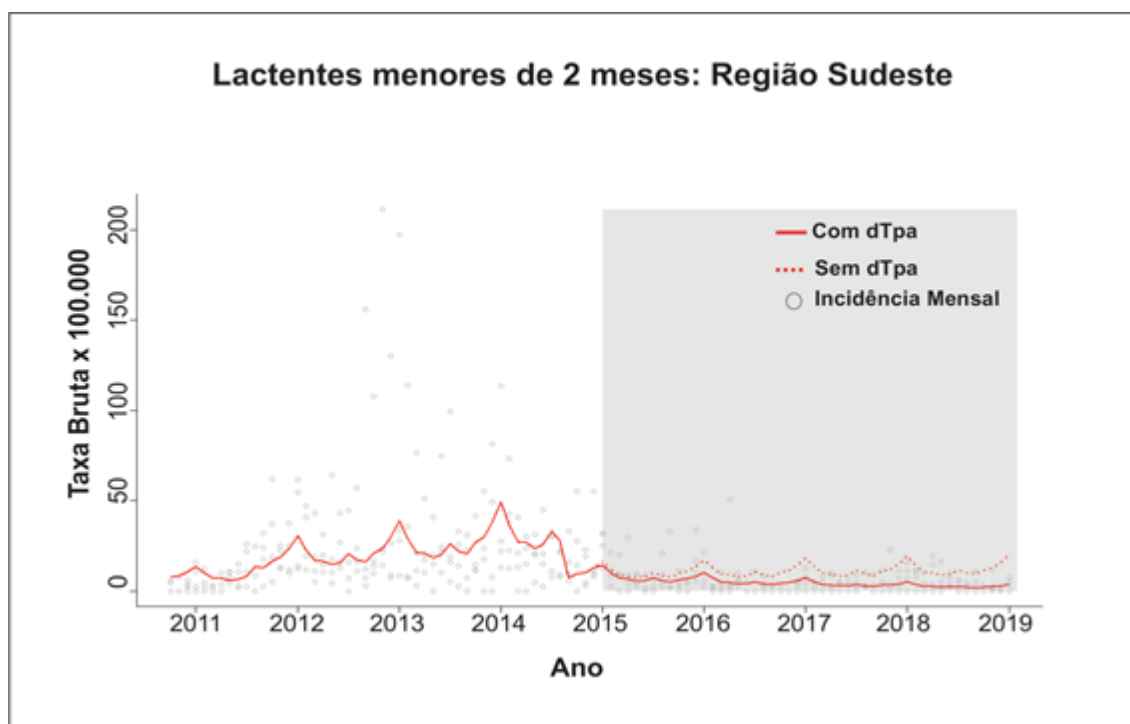
FONTE: A autora (2020)

FIGURA 26 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM MENORES DE 2 MESES POR 100.000, NA REGIÃO CENTRO OESTE, DE ACORDO COM O MODELO FINAL.



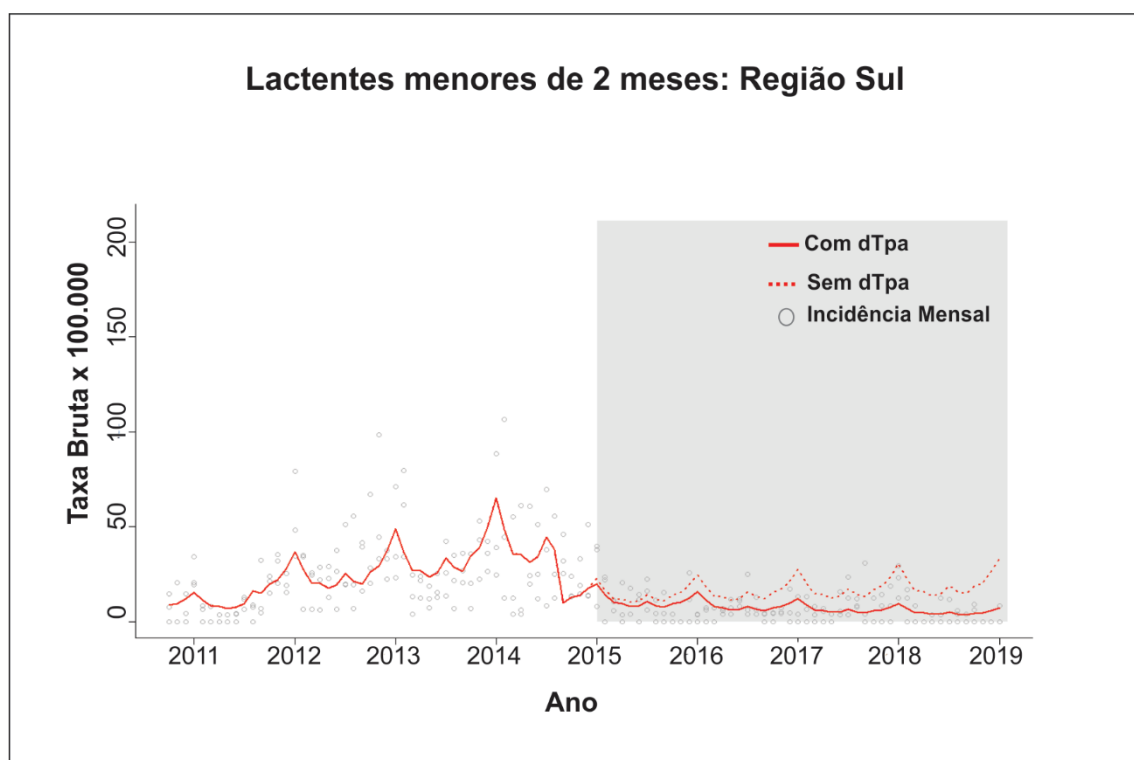
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 27 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM MENORES DE 2 MESES POR 100.000, NA REGIÃO SUDESTE, DE ACORDO COM O MODELO FINAL.



FONTE: A autora (2020).

FIGURA 28 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM MENORES DE 2 MESES POR 100.000, NA REGIÃO SUL, DE ACORDO COM O MODELO FINAL.



FONTE: A autora (2020).

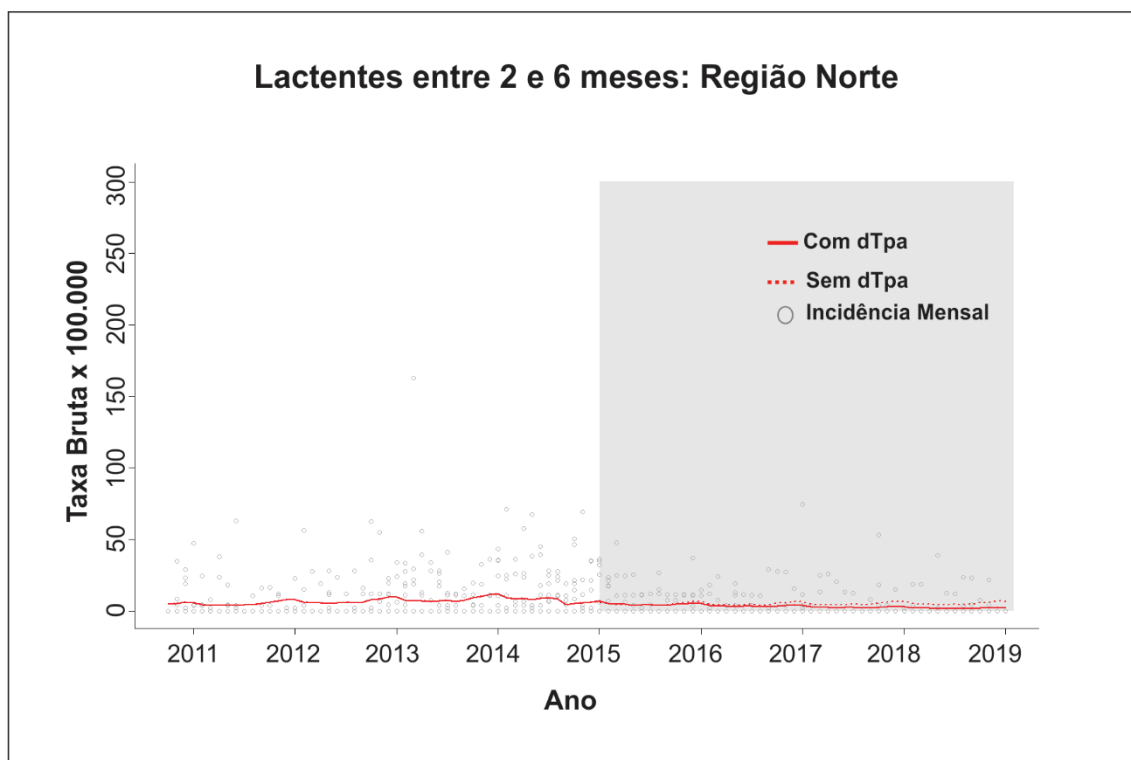
4.4.2 Lactentes de dois a seis meses

TABELA 9 – RESULTADOS DO MODELO FINAL EM LACTENTES ENTRE DOIS E SEIS MESES.

	Estimate	StdErr	z	P	exp(Est.)	2.5%	97.5%
(Intercept)	-10.272	0.340	-30.188	0.000	0.000	0.000	0.000
regnordeste	0.038	0.375	0.101	0.919	1.039	0.498	2.167
regnorte	0.234	0.448	0.522	0.602	1.264	0.525	3.042
regsudeste	0.582	0.355	1.638	0.101	1.789	0.892	3.589
regsul	0.893	0.378	2.362	0.018	2.443	1.164	5.129
tempo	0.015	0.005	2.819	0.005	1.015	1.005	1.026
cv.dTpa2	3.480	0.509	6.837	0.000	32.453	11.968	87.996
surto	0.597	0.259	2.309	0.021	1.816	1.094	3.015
regnordeste:tempo	0.001	0.005	0.107	0.915	1.001	0.990	1.011
regnorte:tempo	-0.013	0.007	-1.896	0.058	0.987	0.974	1.000
regsudeste:tempo	-0.011	0.005	-2.053	0.040	0.989	0.979	1.000
regsul:tempo	-0.007	0.006	-1.301	0.193	0.993	0.982	1.004
tempo:cv.dTpa2	-0.062	0.007	-8.474	0.000	0.940	0.927	0.954
tempo:surto	0.015	0.004	4.200	0.000	1.015	1.008	1.022
regnordeste:surto	-0.315	0.254	-1.240	0.215	0.730	0.444	1.201
regnorte:surto	-0.559	0.318	-1.758	0.079	0.572	0.307	1.066
regsudeste:surto	0.018	0.240	0.075	0.940	1.018	0.636	1.630
regsul:surto	-0.072	0.256	-0.282	0.778	0.930	0.563	1.537

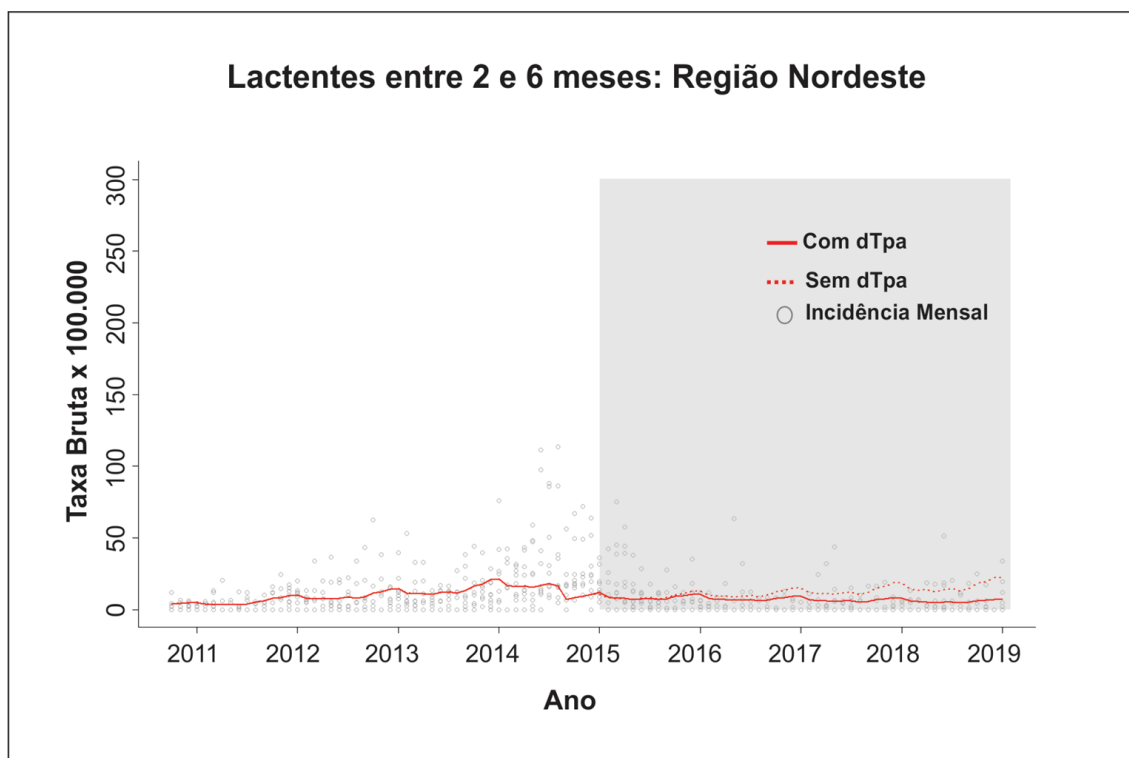
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 29 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES DE 2 A 6 MESES POR 100.000, NA REGIÃO NORTE, DE ACORDO COM O MODELO FINAL.



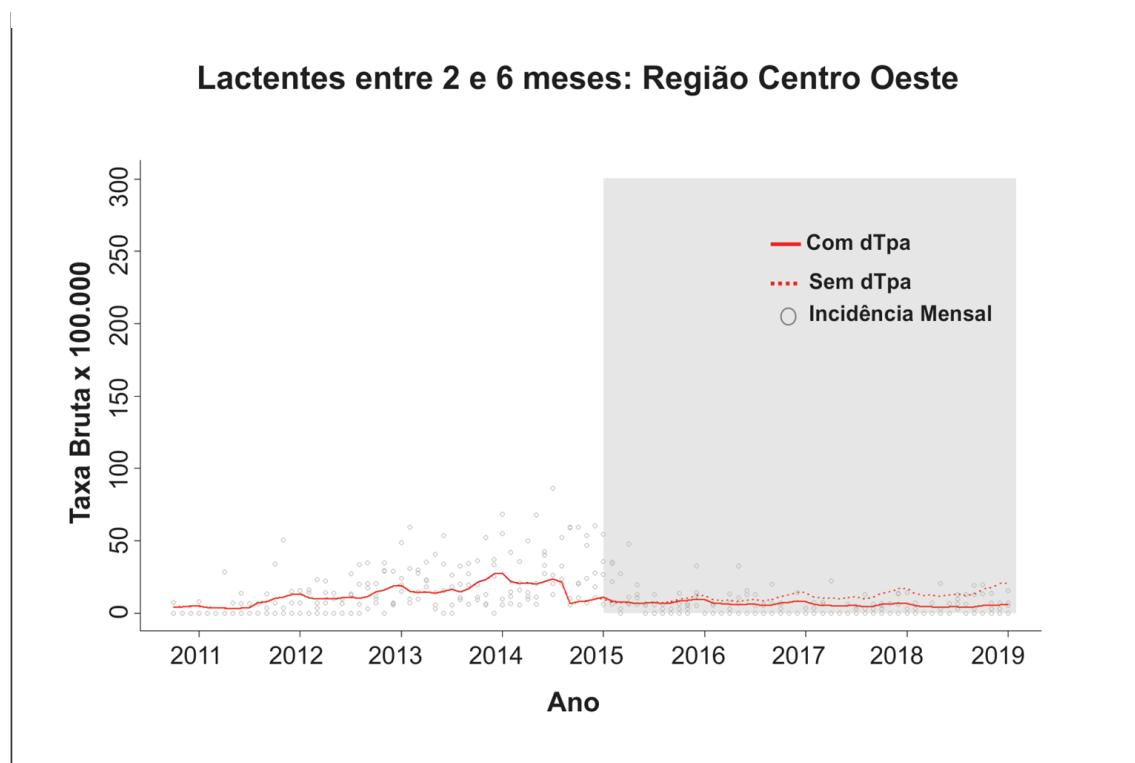
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 30 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES DE 2 A 6 MESES POR 100.000, NA REGIÃO NORDESTE, DE ACORDO COM O MODELO FINAL.



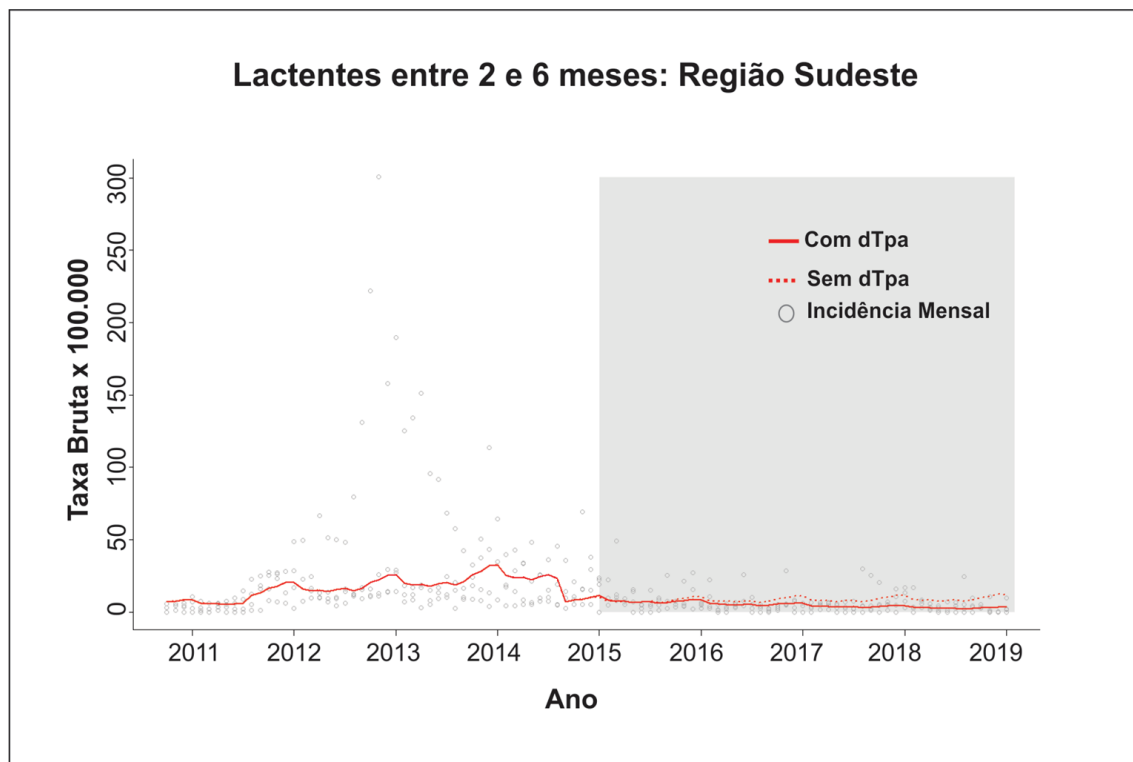
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 31 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES DE 2 A 6 MESES POR 100.000, NA REGIÃO CENTRO OESTE, DE ACORDO COM O MODELO FINAL.



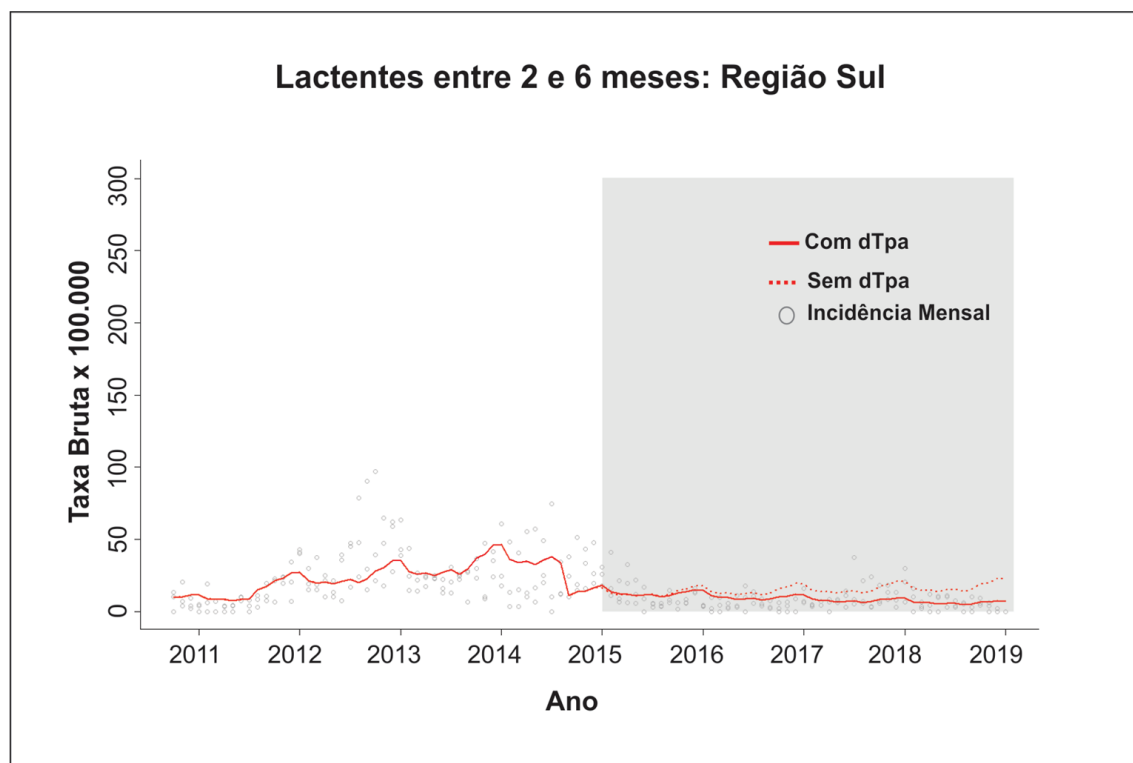
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 32 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES DE 2 A 6 MESES POR 100.000, NA REGIÃO SUDESTE, DE ACORDO COM O MODELO FINAL.



FONTE: A autora (2020).

FIGURA 33 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES DE 2 A 6 MESES POR 100.000, NA REGIÃO SUL, DE ACORDO COM O MODELO FINAL.



FONTE: A autora (2020).

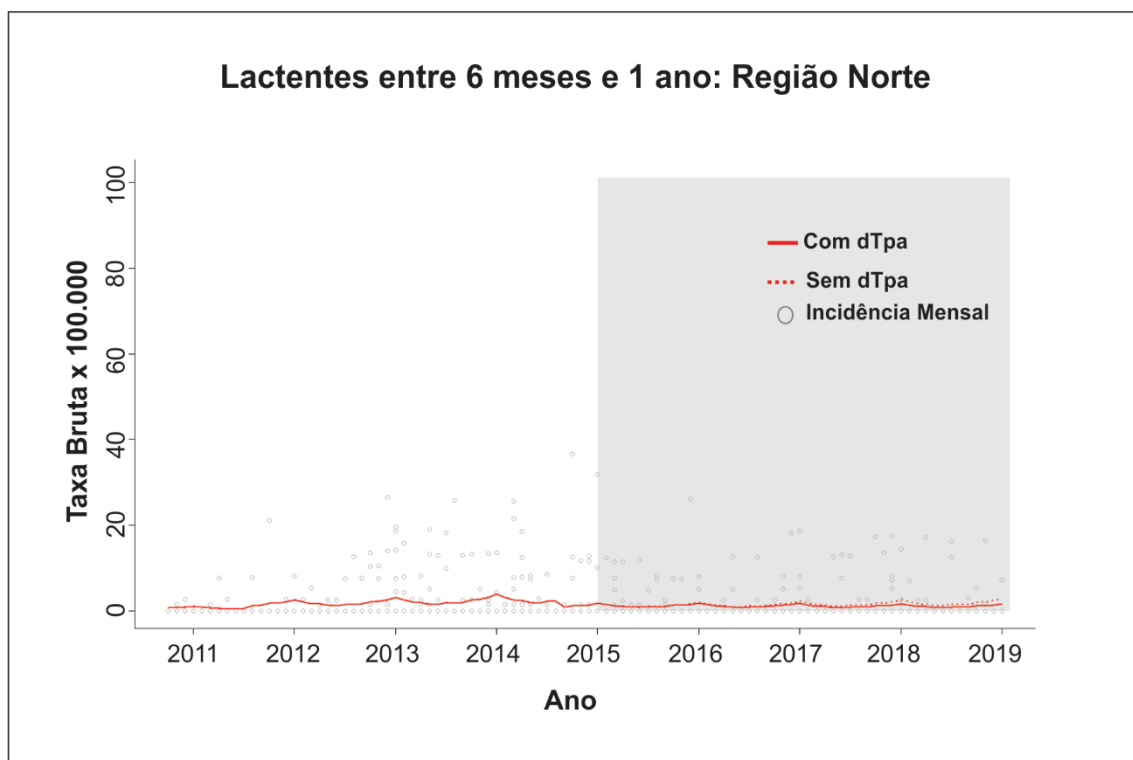
4.4.3 Lactentes de seis meses a um ano de idade

TABELA 10 – RESULTADOS DO MODELO FINAL EM LACTENTES ENTRE SEIS MESES E UM ANO.

	Estimate	StdErr	z	P	HR	2.5%	97.5%
(Intercept)	-12.520	0.615	-20.349	0.000	0.000	0.000	0.000
regnordeste	0.790	0.649	1.217	0.224	2.204	0.617	7.869
regnorte	0.473	0.762	0.621	0.535	1.605	0.360	7.148
regsudeste	0.513	0.643	0.798	0.425	1.671	0.474	5.890
regsul	1.185	0.668	1.775	0.076	3.270	0.884	12.099
tempo	0.019	0.009	2.182	0.029	1.019	1.002	1.037
cv.dTpa2	1.955	0.730	2.676	0.007	7.063	1.687	29.560
surto	1.201	0.466	2.579	0.010	3.322	1.334	8.274
regnordeste:tempo	-0.005	0.009	-0.599	0.549	0.995	0.978	1.012
regnorte:tempo	-0.008	0.011	-0.729	0.466	0.992	0.972	1.013
regsudeste:tempo	-0.008	0.009	-0.891	0.373	0.992	0.975	1.009
regsul:tempo	-0.007	0.009	-0.788	0.430	0.993	0.975	1.011
tempo:cv.dTpa2	-0.034	0.010	-3.548	0.000	0.966	0.948	0.985
tempo:surto	0.005	0.006	0.893	0.372	1.005	0.994	1.017
regnordeste:surto	-1.085	0.449	-2.418	0.016	0.338	0.140	0.814
regnorte:surto	-0.461	0.527	-0.874	0.382	0.631	0.224	1.773
regsudeste:surto	-0.124	0.437	-0.283	0.777	0.884	0.375	2.082
regsul:surto	-0.359	0.456	-0.788	0.431	0.698	0.286	1.707

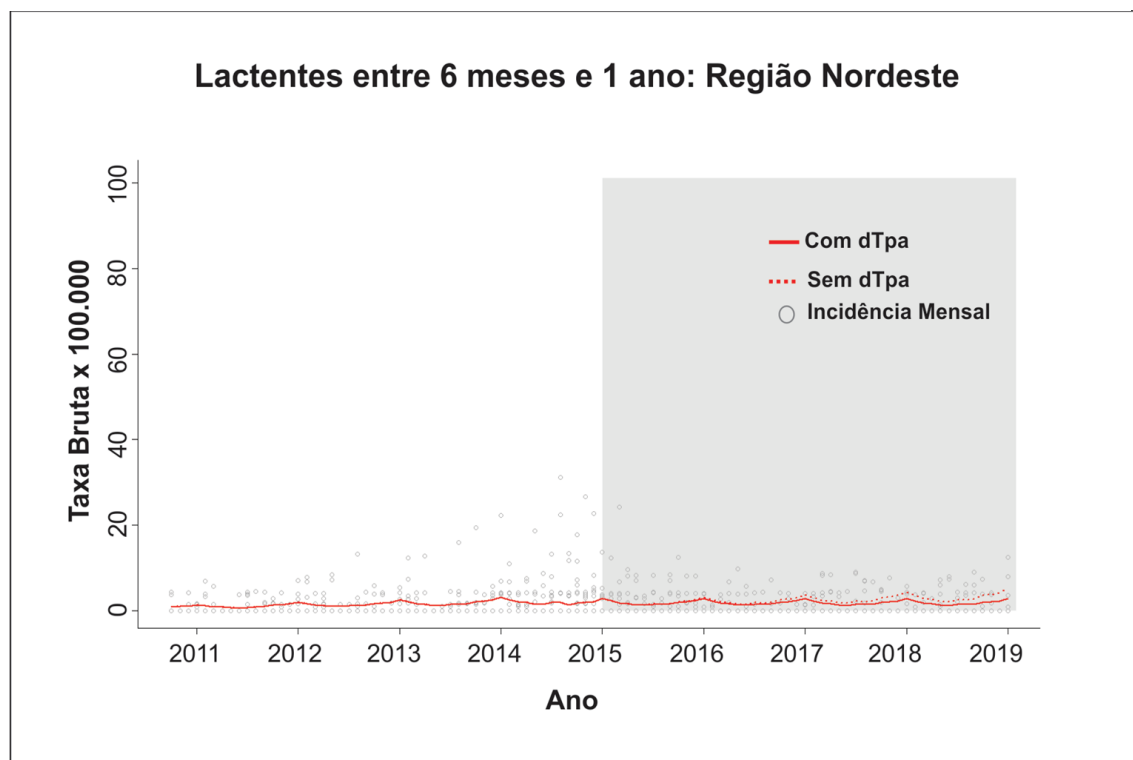
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 34 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES ENTRE 6 MESES E 1 ANO POR 100.000, NA REGIÃO NORTE, DE ACORDO COM O MODELO FINAL.



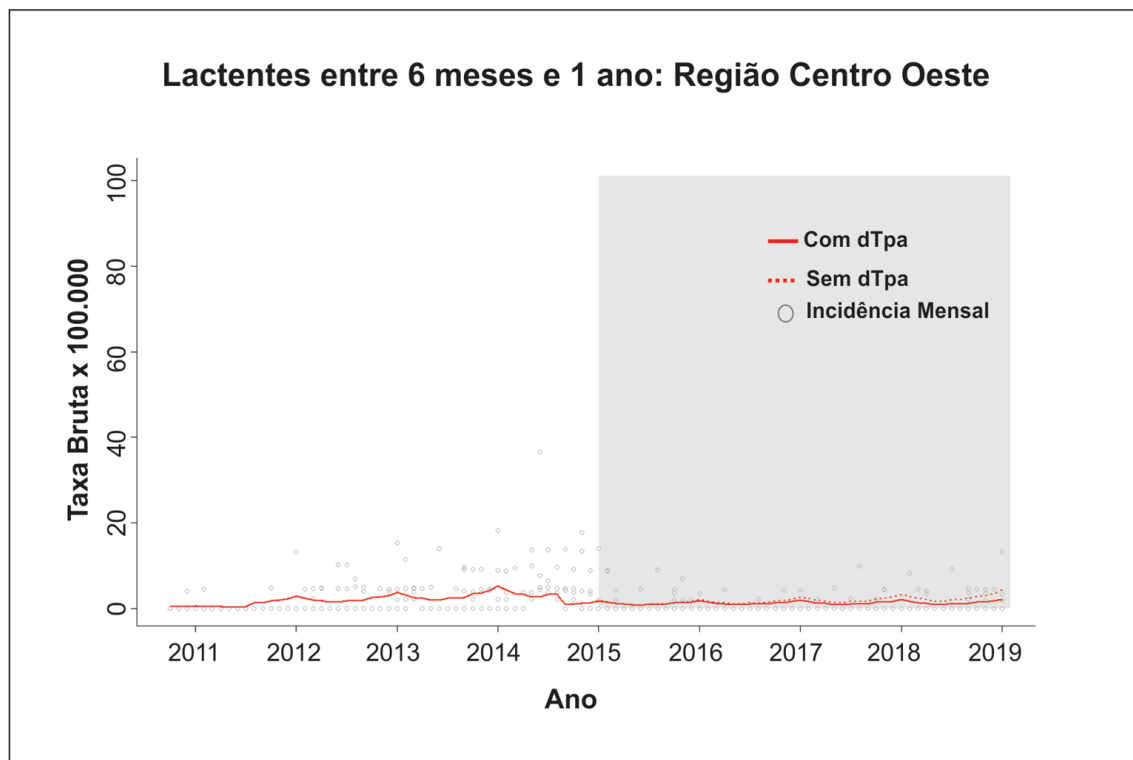
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 35 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES ENTRE 6 MESES E 1 ANO POR 100.000, NA REGIÃO NORDESTE, DE ACORDO COM O MODELO FINAL.



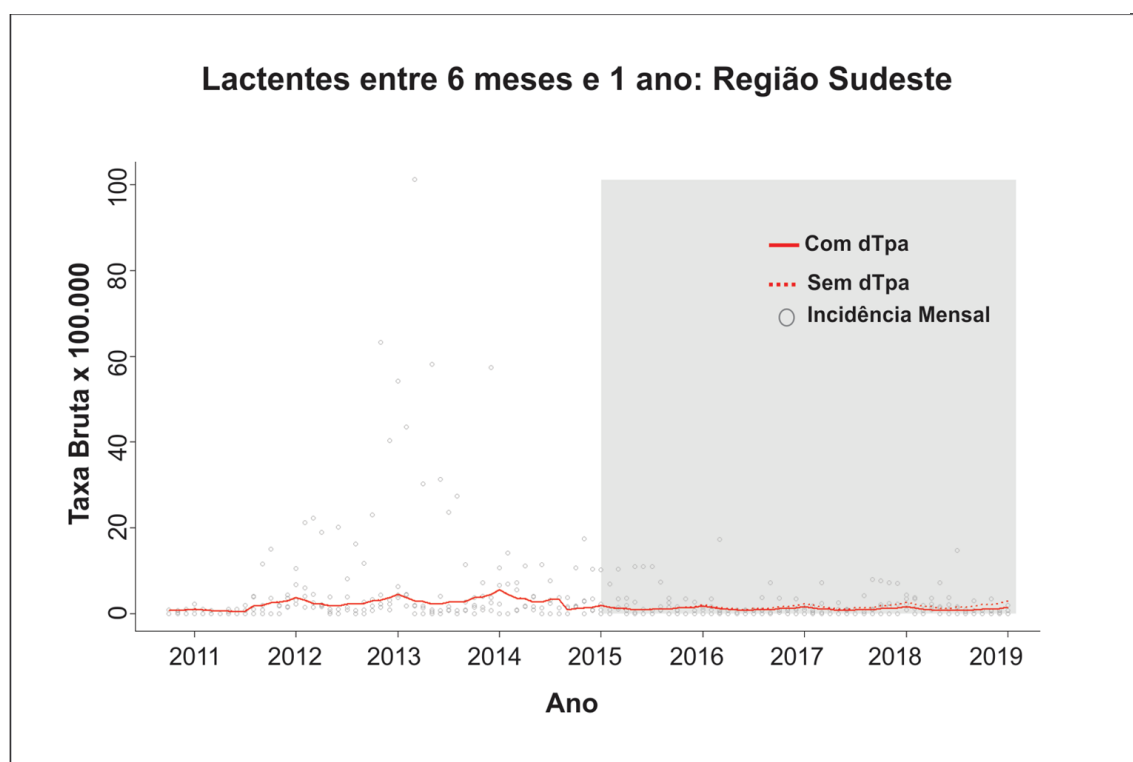
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 36 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES ENTRE 6 MESES E 1 ANO POR 100.000, NA REGIÃO CENTRO OESTE, DE ACORDO COM O MODELO FINAL.



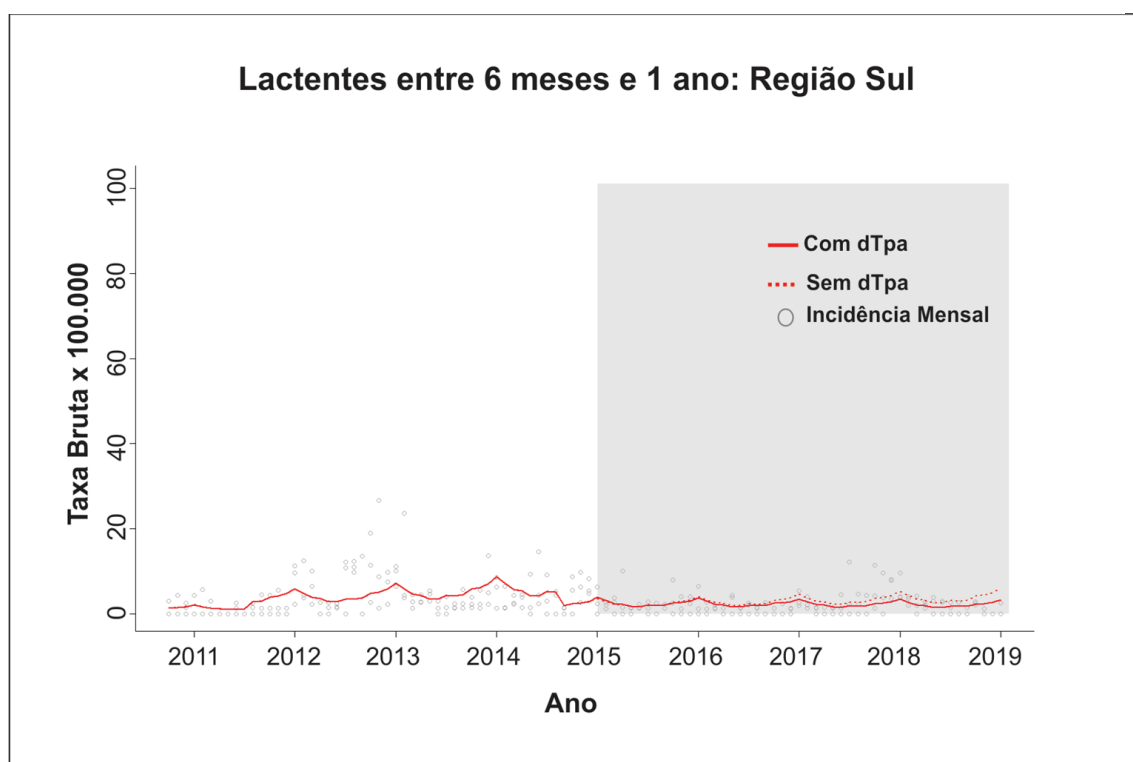
FONTE: A autora (2020).

FIGURA 37 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES ENTRE 6 MESES E 1 ANO POR 100.000, NA REGIÃO SUDESTE, DE ACORDO COM O MODELO FINAL.



FONTE: A autora (2020).

FIGURA 38 - INCIDÊNCIA DE COQUELUCHE EM LACTENTES ENTRE 6 MESES E 1 ANO POR 100.000, NA REGIÃO SUL, DE ACORDO COM O MODELO FINAL.



FONTE: A autora (2020).

5 CONCLUSÃO

5.1 DISCUSSÃO

O objetivo central do presente estudo é avaliar o impacto de uma intervenção na saúde da população. A população de interesse aqui são os lactentes menores de um ano, especialmente os menores de dois meses. De acordo com Meulen (2016), a mortalidade materno-infantil caiu pela metade nas últimas duas décadas devido à implementação de várias intervenções de saúde eficazes. No entanto, a mortalidade neonatal não reduziu na mesma proporção. Segundo o mesmo autor, 23% das mortes neonatais são devidas a causas infecciosas e a imunização materna na gestação poderia reduzir esses números através da proteção conferida ao feto pela passagem transplacentária de anticorpos maternos.

Apesar da redução na incidência de coqueluche após a introdução da vacina para crianças, a partir dos anos 2000 houve um ressurgimento da doença em todo o mundo, inclusive em países com boa cobertura vacinal. A recomendação da OMS é que os países com alta morbimortalidade para coqueluche implementem a vacinação materna para reduzir a carga da doença em lactentes que ainda não têm idade para serem vacinados (OMS, 2015).

Dada a importância epidemiológica da doença e a necessidade de avaliar a efetividade da implementação da dTpa materna no Brasil, esse estudo foi desenvolvido para responder a seguinte pergunta: houve redução na incidência de coqueluche em menores de um ano no Brasil após a introdução da dTpa materna? A análise da série temporal da incidência de coqueluche em menores de dois meses de idade sugere uma associação importante entre a estratégia de vacinação materna e a redução dos casos em lactentes jovens. Houve redução estatisticamente significativa da taxa de incidência em todas as faixas etárias estudadas, e em todas as Regiões do Brasil, como se nota nas figuras 24 a 38.

O diferencial desse estudo consiste em medir o impacto da intervenção na população. Do ponto de vista individual, outros estudos demonstraram a efetividade da vacina dTpa em prevenir a coqueluche na primeira infância.

Estudo brasileiro recente, caso-controle, realizado no estado de São Paulo, estimou a efetividade da dTpa materna em 83% (FERNANDES, 2019). O referido estudo não pôde analisar o efeito por idade gestacional da aplicação da vacina devido à amostra pequena de casos. Em nosso estudo, optamos por analisar a cobertura vacinal média anual por UF nos quatro anos de implementação da intervenção. Não é possível inferir o efeito da idade gestacional no momento da vacinação através da análise da série temporal, pois não é possível estratificar os dados públicos a partir dessa variável. Do ponto de vista populacional, quando a vacina passou a ser feita a partir da 20ª semana de gestação, em 2017, houve também um aumento da cobertura vacinal, como mostra a Figura 8.

Em se tratando de coqueluche, uma dificuldade que se tem para analisar os efeitos da intervenção com a vacina reside no próprio ciclo natural da doença. Além de apresentar um aumento do número de casos a cada 3 a 5 anos, a partir dos anos 2000 houve um aumento da incidência da doença em todo o mundo (OMS, 2015). No presente estudo, os modelos finais foram ajustados considerando o surto de coqueluche que ocorreu entre a SE 30 de 2011 e a SE 33 de 2014 (BRASIL, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2015). Outros estudos de análise de série temporal de incidência de coqueluche também encontraram um aumento na incidência de coqueluche nos anos 2000, com redução da incidência a partir da introdução da vacinação materna. Langsom *et al* (2020) desenvolveram um modelo estatístico para descrever o padrão da incidência de coqueluche em Israel nas últimas décadas. O modelo foi ajustado e testado usando os casos de coqueluche confirmados laboratorialmente da população de Israel entre 1998 e 2019. Os autores encontraram um aumento de incidência de coqueluche de 325% de 2002 a 2014. Essa tendência de aumento na incidência de coqueluche foi interrompida após a introdução da vacina materna em 2015. A partir desse ano, houve uma redução de 59,7% na incidência de coqueluche e 49,5% de redução nas hospitalizações quando comparadas com as projeções do modelo. Os autores não atribuem as reduções na incidência e nas hospitalizações apenas à vacina, ressaltando que podem existir outros fatores associados. No entanto, observaram que, em menores de dois meses a redução na incidência e nas hospitalizações foi ainda mais

importante – 71,2% e 58,4% respectivamente – sugerindo que a vacina materna é uma política de saúde pública promissora para controlar a coqueluche.

A informação de que houve um surto de coqueluche no Brasil entre a SE 30 de 2011 e a SE 33 de 2014 possibilitou um ajuste mais adequado ao modelo estatístico aqui apresentado. A diferença entre a análise dos dados levando ou não em consideração o surto pode ser facilmente notada ao se comprar as Figuras 9 a 23 – modelo preliminar, sem efeito de surto – e as Figuras 24 a 38 – modelo final, com efeito de surto. Nas Figuras referentes ao modelo preliminar, é maior a diferença entre a linha tracejada (cenário hipotético, sem dTpa) e a linha contínua (cenário real, com introdução da dTpa).

Outros autores também analisaram o impacto da vacina em diferentes grupos etários. Estudo argentino recente teve por objetivo comparar a taxa de hospitalização por coqueluche em um hospital infantil de Buenos Aires antes e depois da introdução da vacina dTpa materna. Os autores encontraram uma redução significativa nas taxa de hospitalização após a intervenção, além de uma mudança na mediana de idade dos casos confirmados: no período pré-vacinação, a mediana de idade dos casos confirmados foi de três meses; após a vacina, a mediana de idade aumentou para nove meses (Gentile et al, 2018). Esse efeito protetor da vacina materna nos lactentes jovens também foi encontrado no Brasil, em outro modelo que analisou o mesmo banco de dados de incidência de coqueluche apresentado aqui nessa dissertação. Quando se compara as séries temporais nas três faixas etárias desse estudo (menores de dois meses, dois a seis meses e seis meses a um ano), nota-se que, após a introdução da vacina, lactentes menores de dois meses passaram a ter um risco menor de contrair coqueluche, quando comparados com o grupo de lactentes entre dois e seis meses. Esse achado indica que a vacina materna exerce um efeito protetor no recém-nascido, funcionando como uma primeira dose da vacina para os bebês que ainda não iniciaram o seu próprio esquema de vacinação (Santana et al, 2021).

O modelo estatístico apresentado nessa dissertação traz ainda mais um achado relevante: além de comprovar a redução da incidência da coqueluche no tempo, o modelo mostra que existe efeito cumulativo do tempo na redução dos casos. Isso significa que, ao comparar o efeito da dTpa materna em 2015 e 2018,

vemos que em 2018 um aumento da cobertura vacinal causa uma maior redução dos casos quando comparado com o mesmo aumento de cobertura em 2015. Esse efeito é esperado, uma vez que com o passar do tempo teremos mais pessoas imunizadas e menor propagação da doença.

Durante o planejamento e execução do presente estudo, várias possibilidades foram consideradas: análise dos dados por UF, por macrorregiões ou por capitais; análise da taxa de incidência, da taxa de mortalidade e da taxa de internação hospitalar; inclusão de variáveis; comparação das taxas de incidência por Região do Brasil ou por estrato de cobertura vacinal (alta, média e baixa cobertura). No entanto, a baixa incidência da doença (fora dos meses do surto) impossibilitou a realização de várias das análises pretendidas. A taxa de mortalidade acima de dois meses de idade é muito baixa para ser analisada pelo modelo, assim como a taxa de internação hospitalar. Sobre a análise por UF, a baixa incidência da doença em vários estados, principalmente nas Regiões Norte e Nordeste, tornou imperativo a agregação dos dados por Região do Brasil para proceder à análise estatística.

Em que pese não ter sido possível analisar o impacto da vacinação na hospitalização e mortalidade por coqueluche no Brasil, existem evidências na literatura que indicam que a intervenção é eficaz na redução dos casos graves da doença em lactentes. Além do já citado estudo de Gentile *et. al.*, Winter *et.al.* (2017) realizaram um estudo de coorte retrospectivo para avaliar se lactentes com diagnóstico de coqueluche, nascidos entre 2011 e 2015 na Califórnia, EUA, filhos de mães vacinadas na gestação, tiveram formas menos graves da doença do que aqueles lactentes com diagnóstico de coqueluche, filhos de mães não vacinadas. Como resultado, foi encontrado uma efetividade de 58% da vacina dTpa na gestação em prevenir a hospitalização nos bebês com coqueluche. Os filhos de mães não vacinadas tiveram maior risco de hospitalização, de admissão em UTI e maior permanência hospitalar. Nenhum filho de mãe vacinada na gestação necessitou de intubação orotraqueal ou faleceu em virtude da coqueluche. Os autores concluíram que a vacina dTpa durante a gestação é importante como estratégia para reduzir a morbimortalidade por coqueluche.

5.1.2 *Blunting*

Embora a meia-vida dos anticorpos maternos contra *B. pertussis* seja de cerca de seis semanas após o nascimento (MALEK, 1994; CAMPBELL, 2018), existe uma preocupação acerca da interferência da vacina materna na resposta imune à vacina aplicada nos lactentes – efeito conhecido como *blunting* (ZIMMERMANN, 2019). A primeira dose da vacina para o lactente será feita apenas aos dois meses de vida e a criança só será considerada imunizada a partir dos seis meses de vida, ao receber a terceira dose da vacina. Portanto, para a faixa etária de dois a seis meses espera-se que a proteção contra a *B. pertussis* seja conferida, ainda que parcialmente, pela imunização ativa. A estimativa de eficácia da vacina para os lactentes é de 46% após a primeira dose, 79,6% após a segunda dose e 91,7% após a terceira dose (BISGARD, 2005).

A análise da série temporal da incidência de coqueluche nas faixas etárias de dois a seis meses de vida e de seis meses a um ano de idade permite analisar o comportamento da doença nos lactentes que têm idade para receber de uma a três doses da vacina. A estimativa inicial era de que a vacinação materna não afetaria a imunidade conferida pela vacina nos lactentes mais velhos e, portanto, não seria observado um aumento dos casos em relação ao período pré intervenção. Conforme o esperado, a incidência nos grupos de lactentes de dois a seis meses e de seis meses a um ano de idade também apresentou uma queda significativa no período pós-intervenção. Esse achado mostra que, em termos populacionais, o benefício da vacinação materna supera o possível *blunting* que possa ocorrer na série primária da vacina.

Graças a passagem transplacentária de anticorpos, a vacinação materna pode ser considerada a primeira dose da vacina no lactente. Ela protege o bebê até que ele tenha idade suficiente para ser imunizado.

5.2 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Sendo essa uma pesquisa baseada em dados secundários de livre acesso, não foi possível realizar um estudo caso-controle ou de coorte. Optou-se por não solicitar o banco de dados de notificações de coqueluche pois a ficha de notificação dos casos em criança não traz a informação da vacinação materna.

A fonte de dados e o método estatístico escolhido tampouco permitem inferir a efetividade da vacina materna em prevenir a doença na criança ou o efeito da idade gestacional ao momento da aplicação da vacina na passagem transplacentária de anticorpos.

Do mesmo modo não foi possível analisar as causas da baixa cobertura vacinal e os fatores sócio demográficos associados a vacinação e ao adoecimento, haja vista que os dados de livre acesso se referem somente ao quantitativo de casos e de doses de vacinas aplicadas.

Por esses motivos, e considerando a proposta de avaliar o impacto na vacinação na população-alvo e não no indivíduo, é que o método escolhido foi a análise de série temporal da taxa de incidência de coqueluche.

5.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A efetividade da vacinação materna em reduzir a morbimortalidade por coqueluche em menores de uma ano de idade já foi comprovada em diversos estudos. A dose ofertada durante a gestação promove imunização passiva do feto e protege o lactente até que ele tenha idade suficiente para receber a série primária da vacina contra coqueluche. Mesmo com a cobertura vacinal aquém da meta proposta pelo Ministério da Saúde, esse estudo sugere que a estratégia da vacinação materna foi bem sucedida do ponto de vista populacional, no Brasil.

O desafio, neste momento, é melhorar a cobertura vacinal para permitir que todas as crianças do Brasil possam ter o benefício da proteção contra coqueluche ao nascimento. O fato de se observar uma queda na taxa de incidência após a introdução da vacinação materna serve apenas como alerta de que não se pode relaxar as medidas de vigilância. O sucesso de um programa de vacina, como é sabido, é também um fator para o seu fracasso: uma vez que a doença não está presente no cotidiano das famílias, as medidas para evitá-la deixam de ser uma prioridade.

Como dito na Introdução, programas de vacinação devem ser reavaliados periodicamente. Espera-se que este estudo possa ser usado como justificativa para a manutenção da estratégia de vacinação materna contra coqueluche no Brasil. E que os esforços se concentrem em melhorar a cobertura vacinal em todos os estados.

REFERÊNCIAS

ADAMS, J. M.; KIMBALL, A. C.; ADAMS, F. H. Early immunization against pertussis. **American Journal of Diseases of Children**, v. 74, n. 1, p. 10-18, 1947.

BERNAL, J. L.; CUMMINS, S.; GASPARRINI, A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. **International journal of epidemiology**, v. 46, n. 1, p. 348-355, 2017.

BISGARD, K. M. et al. Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998–2001. **Pediatrics**, v. 116, n. 2, p. e285-e294, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde (DEVEP_SVS). **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde (DEVEP_SVS). **Programa Nacional de Imunização: 40 anos**. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde, Informe Técnico para Implantação da Vacina Adsorvida Difteria, Tétano e Coqueluche (Pertussis Acelular) Tipo adulto - dTpa. , p. 22, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 1^o ed. Brasília: Editora MS, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde, **Nota Informativa nº 384, de 2016/CGPNI/DEVIT/SVS/MS**. Informa as mudanças no Calendário Nacional de Vacinação para o ano de 2017. Brasil, MS, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde, Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Presta informações acerca de diagnóstico laboratorial e antibioticoterapia eficaz para *Bordetella pertussis*. **NOTA Informativa nº 197 / 2018-CGDT / DEVIT / SVS / MS**. (2018).

CAMPBELL, H. et al. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. **Journal of Medical Microbiology**, v. 67, n. 10, p. 1426-1456, 2018.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. Pertussis. In: J. Hamborsky; A. Kroger; C. Wolfe (Orgs.); **Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases**. 13th ed, p.261–278, 2015. Washington D.C. Public Health Foundation. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>.

CARVALHO, L. H. F. R., BEREZIN, E. N.; Coqueluche. In: FARHAT, C. K.; CARVALHO, L. H. F. R.; SUCCI, R. C. M.; Infectologia Pediátrica. **Editores Atheneu, 3ª Edição**, 2007.

CLARK, T. A. Changing pertussis epidemiology: everything old is new again. **The Journal of infectious diseases**, v. 209, n. 7, p. 978-981, 2014.

FERNANDES, E. G. et al. The effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in Brazil: A case-control study. **Vaccine**, v. 37, n. 36, p. 5481-5484, 2019.

FORSYTH, K. et al. Strategies to decrease pertussis transmission to infants. **Pediatrics**, v. 135, n. 6, p. e1475-e1482, 2015.

GENTILE, A.; JUAREZ, M. D. V.; LUCION, M. F.; et al. Bordetella pertussis (Bp) disease: Before (2003–2011) and after (2013–2016) maternal immunization strategy in a pediatric hospital. **Vaccine**, v. 36, n. 11, p. 1375–1380, 2018.

LIANG, J. L. et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recommendations and Reports**, v. 67, n. 2, p. 1, 2018.

LITCHY, J.; SLAVIN, B.; BRADFORD, W. An attempt to increase resistance to pertussis in newborn infants by immunizing their mothers during pregnancy. **J Clin Invest**. 1, v. 17, n. 5, p. 613–621, 1938.

MALEK, A.; SAGER, R.; SCHNEIDER, H. Maternal—Fetal Transport of Immunoglobulin G and Its Subclasses During the Third Trimester of Human Pregnancy. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 32, n. 1, p. 8–14, 1994.

MCDONALD, S. A. et al. An evidence synthesis approach to estimating the incidence of symptomatic pertussis infection in the Netherlands, 2005–2011. **BMC infectious diseases**, v. 15, n. 1, p. 588, 2015.

NIEVES, D. J.; HEININGER, U. Bordetella pertussis. **Emerging Infections** 10, p. 311-339, 2016.

OMS. Pertussis vaccines: WHO position paper - September 2015. **Relevé épidémiologique hebdomadaire / Section d'hygiène du Secrétariat de la Société des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations**, v. 90, n. 35, p. 433–458, 2015.

SANTANA, C. P.; LUHM, K. R.; SHIMAKURA, S. E. Impact of Tdap vaccine during pregnancy on the incidence of pertussis in children under one year in Brazil – A time series analysis. **Vaccine**, v. 39, n. 6, p. 976–983, 2021.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Informe Epidemiológico Coqueluche**, 2018.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Situação epidemiológica da coqueluche, Brasil, 2015. **Boletim Epidemiológico**, v. 47, n. 32, p. 1–9, 2016.

SKOFF, T. H. et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. **Pediatrics**, v. 136, n. 4, p. 635-641, 2015.

TAN, T.; DALBY, T.; FORSYTH, K.; et al. Pertussis Across the Globe: Recent Epidemiologic Trends From 2000 to 2013. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 34, n. 9, p. e222–e232, 2015.

TARTOF, S. Y. et al. Waning immunity to pertussis following 5 doses of DTaP. **Pediatrics**, v. 131, n. 4, p. e1047-e1052, 2013.

TIWARI, T.; MURPHY, T. V.; MORAN, J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. **MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control**, v. 54, n. RR-14, p. 1–16, 2005.

TORRES, R. S. L. A. et al. Resurgence of pertussis at the age of vaccination: clinical, epidemiological, and molecular aspects. **Jornal de pediatria**, v. 91, n. 4, p. 333-338, 2015.

ZIMMERMANN, P. et al. The effect of maternal immunisation during pregnancy on infant vaccine responses. **EClinicalMedicine**, v. 13, p. 21-30, 2019.

ANEXO 1 – COMANDOS PARA O R – MODELO PRELIMINAR

```

dat$cv.dTpa2=dat$cv.dTpa/100
dat$inc.2m=dat$casos.2m/dat$pop.2m*10^5
mes=c(10:12,rep(1:12,8),1)
mes=rep(mes,27)
length(mes)
nrow(dat)
dat$mes=mes
dat$tempo=dat$meses
dat$indepi=ifelse(dat$ano==2014,1,0)
inc.6m.1a<-dat$casos.6m.1a/dat$pop.6m.1a*10^5
dat$inc.6m.1a<-inc.6m.1a
inc.2m.6m<-dat$casos.2m.6m/dat$pop.2m.6m*10^5
dat$inc.2m.6m<-inc.2m.6m

require(tscount)
require(tsModel)
require(Epi)

#####

####

model0 <- glm(casos.2m ~ offset(log(pop.2m)) +
reg*tempo+cv.dTpa2*tempo+harmonic(mes,3,12), family=quasipoisson,
data=dat)
summary(model0)
summary(model0)$dispersion # DISPERSION PARAMETER ESTIMATE
round(ci.lin(model0,Exp=T),3) # ESTIMATES WITH 95% CONF.
INTERVALS

ci.lin(model0,Exp=T)["tempo:cv.dTpa2",5:7]

par(mfrow=c(1,1))

```

```

regiao='norte'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew
data.frame(pop.2m=mean(dados$pop.2m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,8),1),
reg=regiao)
pred1
predict(model0,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m)*10^5

plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta x 100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m)))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.2m[dat$reg==regiao],col=grey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.norte=pred1

datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c
predict(model0,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2) # linha tracejada: model predicted
scenario if the
# intervention was never implemented

regiao='nordeste'
```

87

```

dados<-dat[dat$reg==regiao,]

datanew
data.frame(pop.2m=mean(dados$pop.2m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,8),1),
reg=regiao)

pred1
predict(model0,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m)*10^5

plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta x 100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m)))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.2m[dat$reg==regiao],col=grey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.nordeste=pred1

datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c
predict(model0,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2) # linha tracejada: model predicted
scenario if the
# intervention was never implemented

regiao='centro oeste'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]

```

<-

```

    datanew
    data.frame(pop.2m=mean(dados$pop.2m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,8),1),
    reg=regiao)
    # We generate predicted values based on the model in order to create a
    plot
    pred1
    predict(model0,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m)*10^5

    plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
    dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta x 100.000",
    bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m)))
    # shade the post intervention period grey
    rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
    12),labels=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
    12),tick=F,labels=2011:2019)
    points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.2m[dat$reg==regiao],col=grey(0.7))
    lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
    title(regiao)
    pred.centrooeste=pred1

    # generate predictions under the counterfactual scenario and add it to the
    plot
    datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
    pred1c
    predict(model0,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m)*10^5
    lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2) # linha tracejada: model predicted
    scenario if the
    # intervention was never implemented

```

```

regiao='sul'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew
data.frame(pop.2m=mean(dados$pop.2m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,8),1),
reg=regiao)

pred1
predict(model0,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m)*10^5

plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta x 100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m)))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.2m[dat$reg==regiao],col=grey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.sul=pred1

# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to the
plot
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c
predict(model0,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2) # linha tracejada: model predicted
scenario if the
# intervention was never implemented

```

```

# create a new dataframe with 0.1 time units to improve the graph
regiao='sudeste'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew
data.frame(pop.2m=mean(dados$pop.2m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,8),1),
reg=regiao)

pred1
predict(model0,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m)*10^5

plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta x 100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m)))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.2m[dat$reg==regiao],col=grey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.sudeste=pred1

# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to the
plot
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c
predict(model0,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m)*10^5

```

```

lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2) # linha tracejada: model predicted
scenario if the

# intervention was never implemented

# modelo 0 sem efeito de surto para todas as regioes
#####

par(mfrow=c(1,1))
m=max(pred.norte,
pred.nordeste,pred.centrooeste,pred.sul,pred.sudeste)
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta x 100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,m))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
lines(1:100,pred.norte,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.nordeste,type='l',col=3,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.centrooeste,type='l',col=4,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.sudeste,type='l',col=5,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.sul,type='l',col=6,lty=1,lwd=2)
legend(73,m,c('Norte','Nordeste','Centro-
Oeste','Sudeste','Sul'),col=c(2:6),lty=1,bty='n',cex=0.8)
title('Regiões do Brasil')

```


ANEXO 2 – COMANDOS PARA O R – MODELO FINAL

1. MENORES DE DOIS MESES DE IDADE

```

dat=read.csv('~./Incidência_ordenado_new.csv')

dat$reg[dat$reg=="centro oeste"]<-"CENTRO-OESTE"
dat$reg[dat$reg=="nordeste"]<-"NORDESTE"
dat$reg[dat$reg=="norte"]<-"NORTE"
dat$reg[dat$reg=="sudeste"]<-"SUDESTE"
dat$reg[dat$reg=="sul"]<-"SUL"
dat$cv.dTpa2=dat$cv.dTpa/100
dat$inc.2m=dat$casos.2m/dat$pop.2m*10^5
mes=c(10:12,rep(1:12,8),1)
mes=rep(mes,27)
length(mes)
nrow(dat)
dat$mes=mes
dat$tempo=dat$meses
dat$indepi=ifelse(dat$ano==2014,1,0)
inc.6m.1a<-dat$casos.6m.1a/dat$pop.6m.1a*10^5
dat$inc.6m.1a<-inc.6m.1a
inc.2m.6m<-dat$casos.2m.6m/dat$pop.2m.6m*10^5
dat$inc.2m.6m<-inc.2m.6m

require(tscount)
require(tsModel)
require(Epi)

#####

####

# Taxas de incidência brutas por 100.000 hab
# Brasil por regiões em cores diferentes

```

```

# cada região num gráfico separado
#####

####

par(mfrow=c(2,3))
plot(dat$tempo[dat$reg=='NORTE'],
dat$inc.2m[dat$reg=='NORTE'],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta x
100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg=='NORTE'],dat$inc.2m[dat$reg=='NORTE'],c
ol=2)
title('NORTE')

plot(dat$tempo[dat$reg=='NORDESTE'],
dat$inc.2m[dat$reg=='NORDESTE'],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta x
100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg=='NORDESTE'],dat$inc.2m[dat$reg=='NOR
DESTE'],col=3)
title('NORDESTE')

plot(dat$tempo[dat$reg=='CENTRO-OESTE'],
dat$inc.2m[dat$reg=='CENTRO-OESTE'],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa
bruta x 100.000",

```

```

        bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m)))
    rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
    points(dat$tempo[dat$reg=='CENTRO-
OESTE'],dat$inc.2m[dat$reg=='CENTRO-OESTE'],col=4)
    title('CENTRO-OESTE')

```

```

    plot(dat$tempo[dat$reg=='SUL'],
dat$inc.2m[dat$reg=='SUL'],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta x 100.000",
        bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m)))
    rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
    points(dat$tempo[dat$reg=='SUL'],dat$inc.2m[dat$reg=='SUL'],col=5)
    title('SUL')

```

```

    plot(dat$tempo[dat$reg=='SUDESTE'],
dat$inc.2m[dat$reg=='SUDESTE'],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta x
100.000",
        bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m)))
    rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
    points(dat$tempo[dat$reg=='SUDESTE'],dat$inc.2m[dat$reg=='SUDES
TE'],col=6)
    title('SUDESTE')

```

```
#####

# Estatísticas descritivas das taxas de incidência antes e depois da
vacina
#####

by(dat$inc.2m[dat$ano<2015],dat$reg[dat$ano<2015],summary)
by(dat$inc.2m[dat$ano>2014],dat$reg[dat$ano>2014],summary)

by(dat$inc.2m.6m[dat$ano<2015],dat$reg[dat$ano<2015],summary)
by(dat$inc.2m.6m[dat$ano>2014],dat$reg[dat$ano>2014],summary)

by(dat$inc.6m.1a[dat$ano<2015],dat$reg[dat$ano<2015],summary)
by(dat$inc.6m.1a[dat$ano>2014],dat$reg[dat$ano>2014],summary)
#####

# Poisson regression model

# Step and Slope change Poisson model

# In order to do this we model the count data directly (rather than the
rate
# which doesn't follow a Poisson distribution), using the population (log
# transformed) as an offset variable in order to transform back to rates

# Adjusting for seasonality
# There are various ways of adjusting for seasonality - here we use
harmonic
# terms specifying the number of sin and cosine pairs to include (in
this
# case 3 pairs) and the length of the period (12 months)
```

```
# Poisson model (with population as an offset term) adjusted by reg,
cv.dtpa2,
```

```
# surto, time and seasonality. This model also accounts for
overdispersion.
```

```
model3 <- glm(casos.2m ~ offset(log(pop.2m)) +
reg*tempo+cv.dTpa2*tempo+surto*tempo+surto*reg+harmonic(mes,3,12),
family=quasipoisson, data=dat)
```

```
summary(model3)
```

```
round(ci.lin(model3,Exp=T),3) # ESTIMATES WITH 95% CONF.
```

INTERVALS

```
par(mfrow=c(1,1))
```

```
regiao='NORTE'
```

```
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
```

```
datanew <-
```

```
data.frame(pop.2m=mean(dados$pop.2m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
```

```
# We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
```

```
pred1 <-
```

```
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m)*10^5
```

```
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa de incidência x
100.000",
```

```
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m)))
```

```
# shade the post intervention period grey
```

```
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
```

```
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
```

```

axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.2m[dat$reg==regiao],col=gr
ey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.NORTE=pred1
# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2)
# linha tracejada: model predicted scenario if the intervention had never
being implemented

regiao='NORDESTE'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.2m=mean(dados$pop.2m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(dad
os$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,8),1),i
ndepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa de incidência x
100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)

```

```

points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.2m[dat$reg==regiao],col=grey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.NORDESTE=pred1
# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2)

regiao='CENTRO-OESTE'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.2m=mean(dados$pop.2m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,8),1),indexdepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa de incidência x
100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.2m[dat$reg==regiao],col=grey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
title(regiao)

```

```

pred.centrooeste=pred1
# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2)

regiao='SUL'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.2m=mean(dados$pop.2m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,8),1),i
ndepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa de incidência x
100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.2m[dat$reg==regiao],col=gr
ey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.SUL=pred1
# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)

```



```

    pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m)*10^5
    lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2)

    regiao='SUDESTE'
    dados<-dat[dat$reg==regiao,]
    datanew <-
data.frame(pop.2m=mean(dados$pop.2m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,8),1),i
ndepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
    pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m)*10^5
    plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa de incidência x
100.000",
        bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m)))
    rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
    points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.2m[dat$reg==regiao],col=gr
ey(0.7))
    lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
    title(regiao)
    pred.SUDESTE=pred1
    # generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
    datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
    pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m)*10^5
    lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2)

```

```

r(mfrow=c(1,1))
m=max(pred.NORTE,
pred.NORDESTE,pred.centrooeste,pred.SUL,pred.SUDESTE)
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,m))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
lines(1:100,pred.NORTE,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.NORDESTE,type='l',col=3,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.centrooeste,type='l',col=4,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.SUDESTE,type='l',col=5,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.SUL,type='l',col=6,lty=1,lwd=2)
legend("topleft",c('NORTE','NORDESTE','CENTRO-
OESTE','SUDESTE','SUL'),col=c(2:6),lty=1,bty='o',cex=0.5,hORIZ=FALSE)
title('Regiões Brasil')

#####

# We again check the model and autocorrelation functions
res3 <- residuals(model3,type="deviance")
par(mfrow=c(1,1))
plot(res3,pch=19,cex=0.7,col=grey(0.6),main="Residuals over time",
ylab="Deviance residuals",xlab="Date")
abline(h=0,lty=2,lwd=2)
acf(res3)
pacf(res3) # correlação temporal ainda precisará ser corrigida num
modelo futuro

```

```
#####
# vamos ver a qualidade do modelo ajustado sem as taxas brutas.
Somente as ajustadas para facilitar a visualização.
# Se quiser somente um gráfico por vez na tela
par(mfrow=c(1,1))

regiao='NORTE'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.2m=mean(dados$pop.2m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,8),1),i
ndepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
# We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,70))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
lines(1:100,pred1,type='l',col=1,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.NORTE=pred1
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=1,lty=3,lwd=2)
```

```

legend("topright",c("with dTpa","without
dTpa"),lty=c(1,3),lwd=2,cex=0.8,hORIZ=TRUE)

regiao='NORDESTE'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.2m=mean(dados$pop.2m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(dad
os$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,8),1),i
ndepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
# We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,70))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
#points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.2m[dat$reg==regiao],col=
grey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=1,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.NORDESTE=pred1
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=1,lty=3,lwd=2)

```

```

legend("topright",c("with dTpa","without
dTpa"),lty=c(1,3),lwd=2,cex=0.8,hORIZ=TRUE)

regiao='CENTRO-OESTE'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.2m=mean(dados$pop.2m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(dad
os$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,8),1),i
ndepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
# We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,70))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
lines(1:100,pred1,type='l',col=1,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.centrooeste=pred1
# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=1,lty=3,lwd=2)

```

```

legend("topright",c("with dTpa","without
dTpa"),lty=c(1,3),lwd=2,cex=0.8,hORIZ=TRUE)

regiao='SUL'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.2m=mean(dados$pop.2m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(dad
os$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,8),1),i
ndepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
# We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,70))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
lines(1:100,pred1,type='l',col=1,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.SUL=pred1
# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=1,lty=3,lwd=2)

```

```

legend("topright",c("with dTpa","without
dTpa"),lty=c(1,3),lwd=2,cex=0.8,hORIZ=TRUE)

regiao='SUDESTE'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.2m=mean(dados$pop.2m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(dad
os$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,8),1),i
ndepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
# We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,70))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
lines(1:100,pred1,type='l',col=1,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.SUDESTE=pred1
# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=1,lty=3,lwd=2)

```

```

legend("topright",c("with dTpa","without
dTpa"),lty=c(1,3),lwd=2,cex=0.8,hORIZ=TRUE)
#####
# todas as regioes

#par(mfrow=c(1,1))
#m=max(pred.NORTE,
pred.NORDESTE,pred.centrooeste,pred.SUL,pred.SUDESTE)
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,80))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
lines(1:100,pred.NORTE,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.NORDESTE,type='l',col=3,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.centrooeste,type='l',col=4,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.SUDESTE,type='l',col=5,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.SUL,type='l',col=6,lty=1,lwd=2)
legend("topleft",c('NORTE','NORDESTE','CENTRO-
OESTE','SUDESTE','SUL'),col=c(2:6),lty=1,bty='o',cex=0.6,hORIZ = FALSE)
title('Regiões Brasil')

```


2. LACTENTES ENTRE DOIS E SEIS MESES DE IDADE

```

dat=read.csv('~/.clarice/Incidência_ordenado_new.csv')

dat$reg[dat$reg=="centro oeste"]<-"CENTRO-OESTE"
dat$reg[dat$reg=="nordeste"]<-"NORDESTE"
dat$reg[dat$reg=="norte"]<-"NORTE"
dat$reg[dat$reg=="sudeste"]<-"SUDESTE"
dat$reg[dat$reg=="sul"]<-"SUL"
dat$cv.dTpa2=dat$cv.dTpa/100
dat$inc.2m=dat$casos.2m/dat$pop.2m*10^5
mes=c(10:12,rep(1:12,8),1)
mes=rep(mes,27)
length(mes)
nrow(dat)
dat$mes=mes
dat$tempo=dat$meses
dat$indepi=ifelse(dat$ano==2014,1,0)
inc.6m.1a<-dat$casos.6m.1a/dat$pop.6m.1a*10^5
dat$inc.6m.1a<-inc.6m.1a
inc.2m.6m<-dat$casos.2m.6m/dat$pop.2m.6m*10^5
dat$inc.2m.6m<-inc.2m.6m

require(tscount)
require(tsModel)
require(Epi)

#####
# Taxas de incidência brutas por 100.000 hab
# Brasil por regiões em cores diferentes
# cada região num gráfico separado
#####
par(mfrow=c(2,3))

```

```

plot(dat$tempo[dat$reg=='NORTE'],
dat$inc.2m.6m[dat$reg=='NORTE'],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta x
100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m.6m)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m.6m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg=='NORTE'],dat$inc.2m.6m[dat$reg=='NORT
E'],col=2)
title('NORTE')

```

```

plot(dat$tempo[dat$reg=='NORDESTE'],
dat$inc.2m.6m[dat$reg=='NORDESTE'],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta
x 100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m.6m)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m.6m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg=='NORDESTE'],dat$inc.2m.6m[dat$reg=='N
ORDESTE'],col=3)
title('NORDESTE')

```

```

plot(dat$tempo[dat$reg=='CENTRO-OESTE'],
dat$inc.2m.6m[dat$reg=='CENTRO-OESTE'],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa
bruta x 100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m.6m)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m.6m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)

```

```

axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg=='CENTRO-
OESTE'],dat$inc.2m.6m[dat$reg=='CENTRO-OESTE'],col=4)
title('CENTRO-OESTE')

plot(dat$tempo[dat$reg=='SUL'],
dat$inc.2m.6m[dat$reg=='SUL'],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta x
100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m.6m)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m.6m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg=='SUL'],dat$inc.2m.6m[dat$reg=='SUL'],col=
5)
title('SUL')

plot(dat$tempo[dat$reg=='SUDESTE'],
dat$inc.2m.6m[dat$reg=='SUDESTE'],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta x
100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m.6m)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m.6m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg=='SUDESTE'],dat$inc.2m.6m[dat$reg=='SU
DESTE'],col=6)
title('SUDESTE')

```

```
#####
```

```

# Estatísticas descritivas das taxas de incidência antes e depois da
vacina

#####
by(dat$inc.2m[dat$ano<2015],dat$reg[dat$ano<2015],summary)
by(dat$inc.2m[dat$ano>2014],dat$reg[dat$ano>2014],summary)

by(dat$inc.2m.6m[dat$ano<2015],dat$reg[dat$ano<2015],summary)
by(dat$inc.2m.6m[dat$ano>2014],dat$reg[dat$ano>2014],summary)

by(dat$inc.6m.1a[dat$ano<2015],dat$reg[dat$ano<2015],summary)
by(dat$inc.6m.1a[dat$ano>2014],dat$reg[dat$ano>2014],summary)
#####
####

# Poisson regression model

# Step and Slope change Poisson model
#
# In order to do this we model the count data directly (rather than the
rate
# which doesn't follow a Poisson distribution), using the population (log
# transformed) as an offset variable in order to transform back to rates

# Adjusting for seasonality
# There are various ways of adjusting for seasonality - here we use
harmonic
# terms specifying the number of sin and cosine pairs to include (in
this
# case 3 pairs) and the length of the period (12 months)

# Poisson model (with population as an offset term) adjusted by reg,
cv.dtpa2,
# surto, time and seasonality. This model also accounts for
overdispersion.

```

```

model3 <- glm(casos.2m.6m ~ offset(log(pop.2m.6m)) +
reg*tempo+cv.dTpa2*tempo+surto*tempo+surto*reg+harmonic(mes,3,12),
family=quasipoisson, data=dat)
summary(model3)
round(ci.lin(model3,Exp=T),3) # ESTIMATES WITH 95% CONF.
INTERVALS

```

```

# vamos ver a qualidade do modelo ajustado
par(mfrow=c(1,1))

#####
regiao='NORTE'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.2m.6m=mean(dados$pop.2m.6m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(me
an(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:1
2,8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:10
0])

# We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa de incidência
x 100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m.6m)))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m.6m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)

```

```

points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],col=
l=grey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.NORTE=pred1
# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2)
# linha tracejada: model predicted scenario if the intervention had never
being implemented
#####
regiao='NORDESTE'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.2m.6m=mean(dados$pop.2m.6m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(me
an(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:1
2,8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:10
0])
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa de incidência
x 100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m.6m)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m.6m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)

```

```

points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],co
l=grey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.NORDESTE=pred1
# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2)
#####
regiao='CENTRO-OESTE'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.2m.6m=mean(dados$pop.2m.6m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(me
an(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:1
2,8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:10
0])
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa de incidência
x 100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m.6m)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m.6m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],co
l=grey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)

```

```

title(regiao)
pred.centrooeste=pred1
# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2)
#####
regiao='SUL'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.2m.6m=mean(dados$pop.2m.6m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(me
an(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:1
2,8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:10
0])
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa de incidência
x 100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m.6m)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m.6m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],co
l=grey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.SUL=pred1

```



```

# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot

datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2)
#####
regiao='SUDESTE'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.2m.6m=mean(dados$pop.2m.6m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(me
an(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:1
2,8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:10
0])

pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa de incidência
x 100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.2m.6m)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m.6m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],co
l=grey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.SUDESTE=pred1
# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot

datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)

```

```

pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2)

#####

# todas as regioes

par(mfrow=c(1,1))
m=max(pred.NORTE,
pred.NORDESTE,pred.centrooeste,pred.SUL,pred.SUDESTE)
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,m))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m.6m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
lines(1:100,pred.NORTE,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.NORDESTE,type='l',col=3,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.centrooeste,type='l',col=4,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.SUDESTE,type='l',col=5,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.SUL,type='l',col=6,lty=1,lwd=2)
legend("topleft",c('NORTE','NORDESTE','CENTRO-
OESTE','SUDESTE','SUL'),col=c(2:6),lty=1,bty='o',cex=0.5,hORIZ=FALSE)
title('Regiões Brasil')

#####

# We again check the model and autocorrelation functions
res3 <- residuals(model3,type="deviance")

```

```

par(mfrow=c(1,1))
plot(res3,pch=19,cex=0.7,col=grey(0.6),main="Residuals over time",
     ylab="Deviance residuals",xlab="Date")
abline(h=0,lty=2,lwd=2)
acf(res3)
pacf(res3)

par(mfrow=c(1,1))

regiao='NORTE'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.2m.6m=mean(dados$pop.2m.6m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(me
an(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:1
2,8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:10
0])

# We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
     bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,70))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m.6m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
lines(1:100,pred1,type='l',col=1,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.NORTE=pred1

```

```

    datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
    pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
    lines(1:100,pred1c,col=1,lty=3,lwd=2)
    legend("topright",c("with dTpa","without
dTpa"),lty=c(1,3),lwd=2,cex=0.8,hORIZ=TRUE)

    regiao='NORDESTE'
    dados<-dat[dat$reg==regiao,]
    datanew <-
data.frame(pop.2m.6m=mean(dados$pop.2m.6m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(me
an(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:1
2,8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:10
0])

    # We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
    pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
    plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
        bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,70))
    # shade the post intervention period grey
    rect(52,0,101,max(dat$inc.2m.6m),col=grey(0.9),border=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
    #points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],c
ol=grey(0.7))
    lines(1:100,pred1,type='l',col=1,lty=1,lwd=2)
    title(regiao)
    pred.NORDESTE=pred1

```

```

    datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
    pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
    lines(1:100,pred1c,col=1,lty=3,lwd=2)
    legend("topright",c("with dTpa","without
dTpa"),lty=c(1,3),lwd=2,cex=0.8,hORIZ=TRUE)

    regiao='CENTRO-OESTE'
    dados<-dat[dat$reg==regiao,]
    datanew <-
data.frame(pop.2m.6m=mean(dados$pop.2m.6m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(me
an(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:1
2,8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:10
0])

    # We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
    pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
    plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
        bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,70))
    # shade the post intervention period grey
    rect(52,0,101,max(dat$inc.2m.6m),col=grey(0.9),border=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
    lines(1:100,pred1,type='l',col=1,lty=1,lwd=2)
    title(regiao)
    pred.centrooeste=pred1
    # generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot

```

```

    datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
    pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
    lines(1:100,pred1c,col=1,lty=3,lwd=2)
    legend("topright",c("with dTpa","without
dTpa"),lty=c(1,3),lwd=2,cex=0.8,hORIZ=TRUE)

    regiao='SUL'
    dados<-dat[dat$reg==regiao,]
    datanew <-
data.frame(pop.2m.6m=mean(dados$pop.2m.6m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(me
an(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:1
2,8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:10
0])

    # We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
    pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
    plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
        bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,70))
    # shade the post intervention period grey
    rect(52,0,101,max(dat$inc.2m.6m),col=grey(0.9),border=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
    lines(1:100,pred1,type='l',col=1,lty=1,lwd=2)
    title(regiao)
    pred.SUL=pred1
    # generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot

```

```

    datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
    pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
    lines(1:100,pred1c,col=1,lty=3,lwd=2)
    legend("topright",c("with dTpa","without
dTpa"),lty=c(1,3),lwd=2,cex=0.8,hORIZ=TRUE)

    regiao='SUDESTE'
    dados<-dat[dat$reg==regiao,]
    datanew <-
data.frame(pop.2m.6m=mean(dados$pop.2m.6m),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(me
an(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:1
2,8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:10
0])

    # We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
    pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
    plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
        bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,70))
    # shade the post intervention period grey
    rect(52,0,101,max(dat$inc.2m.6m),col=grey(0.9),border=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
    lines(1:100,pred1,type='l',col=1,lty=1,lwd=2)
    title(regiao)
    pred.SUDESTE=pred1
    # generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot

```

```

datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.2m.6m)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=1,lty=3,lwd=2)
legend("topright",c("with dTpa","without
dTpa"),lty=c(1,3),lwd=2,cex=0.8,hORIZ=TRUE)

# todas as regioes

#par(mfrow=c(1,1))
#m=max(pred.NORTE,
pred.NORDESTE,pred.centrooeste,pred.SUL,pred.SUDESTE)
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.2m.6m[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,80))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.2m.6m),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
lines(1:100,pred.NORTE,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.NORDESTE,type='l',col=3,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.centrooeste,type='l',col=4,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.SUDESTE,type='l',col=5,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.SUL,type='l',col=6,lty=1,lwd=2)
legend("topleft",c('NORTE','NORDESTE','CENTRO-
OESTE','SUDESTE','SUL'),col=c(2:6),lty=1,bty='o',cex=0.6,hORIZ = FALSE)
title('Regiões Brasil')

```


3. LACTENTES ENTRE SEIS MESES E UM ANO DE IDADE

```

dat=read.csv('~/Incidência_ordenado_new.csv')

dat$reg[dat$reg=="centro oeste"]<-"CENTRO-OESTE"
dat$reg[dat$reg=="nordeste"]<-"NORDESTE"
dat$reg[dat$reg=="norte"]<-"NORTE"
dat$reg[dat$reg=="sudeste"]<-"SUDESTE"
dat$reg[dat$reg=="sul"]<-"SUL"
dat$cv.dTpa2=dat$cv.dTpa/100
dat$inc.2m=dat$casos.2m/dat$pop.2m*10^5
mes=c(10:12,rep(1:12,8),1)
mes=rep(mes,27)
length(mes)
nrow(dat)
dat$mes=mes
dat$tempo=dat$meses
dat$indepi=ifelse(dat$ano==2014,1,0)
inc.6m.1a<-dat$casos.6m.1a/dat$pop.6m.1a*10^5
dat$inc.6m.1a<-inc.6m.1a
inc.2m.6m<-dat$casos.2m.6m/dat$pop.2m.6m*10^5
dat$inc.2m.6m<-inc.2m.6m

require(tscount)
require(tsModel)
require(Epi)

#####
# Taxas de incidência brutas por 100.000 hab
# Brasil por regiões em cores diferentes
# cada região num gráfico separado

par(mfrow=c(2,3))

```

```

plot(dat$tempo[dat$reg=='NORTE'],
dat$inc.6m.1a[dat$reg=='NORTE'],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta x
100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.6m.1a)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.6m.1a),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg=='NORTE'],dat$inc.6m.1a[dat$reg=='NORTE
'],col=2)
title('NORTE')

```

```

plot(dat$tempo[dat$reg=='NORDESTE'],
dat$inc.6m.1a[dat$reg=='NORDESTE'],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta x
100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.6m.1a)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.6m.1a),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg=='NORDESTE'],dat$inc.6m.1a[dat$reg=='NO
RDESTE'],col=3)
title('NORDESTE')

```

```

plot(dat$tempo[dat$reg=='CENTRO-OESTE'],
dat$inc.6m.1a[dat$reg=='CENTRO-OESTE'],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa
bruta x 100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.6m.1a)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.6m.1a),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)

```

```

axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg=='CENTRO-
OESTE'],dat$inc.6m.1a[dat$reg=='CENTRO-OESTE'],col=4)
title('CENTRO-OESTE')

plot(dat$tempo[dat$reg=='SUL'],
dat$inc.6m.1a[dat$reg=='SUL'],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta x
100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.6m.1a)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.6m.1a),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg=='SUL'],dat$inc.6m.1a[dat$reg=='SUL'],col=5
)
title('SUL')

plot(dat$tempo[dat$reg=='SUDESTE'],
dat$inc.6m.1a[dat$reg=='SUDESTE'],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa bruta x
100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.6m.1a)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.6m.1a),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg=='SUDESTE'],dat$inc.6m.1a[dat$reg=='SUD
ESTE'],col=6)
title('SUDESTE')
#####

```

```

# Estatísticas descritivas das taxas de incidência antes e depois da
vacina

by(dat$inc.2m[dat$ano<2015],dat$reg[dat$ano<2015],summary)
by(dat$inc.2m[dat$ano>2014],dat$reg[dat$ano>2014],summary)

by(dat$inc.2m.6m[dat$ano<2015],dat$reg[dat$ano<2015],summary)
by(dat$inc.2m.6m[dat$ano>2014],dat$reg[dat$ano>2014],summary)

by(dat$inc.6m.1a[dat$ano<2015],dat$reg[dat$ano<2015],summary)
by(dat$inc.6m.1a[dat$ano>2014],dat$reg[dat$ano>2014],summary)
#####
# Poisson regression model

# Step and Slope change Poisson model
#
# In order to do this we model the count data directly (rather than the
rate
# which doesn't follow a Poisson distribution), using the population (log
# transformed) as an offset variable in order to transform back to rates

# Adjusting for seasonality
# There are various ways of adjusting for seasonality - here we use
harmonic
# terms specifying the number of sin and cosine pairs to include (in
this
# case 3 pairs) and the length of the period (12 months)

# Poisson model (with population as an offset term) adjusted by reg,
cv.dtpa2,
# surto, time and seasonality. This model also accounts for
overdispersion.

```

```

model3 <- glm(casos.6m.1a ~ offset(log(pop.6m.1a)) +
reg*tempo+cv.dTpa2*tempo+surto*tempo+surto*reg+harmonic(mes,3,12),
family=quasipoisson, data=dat)
summary(model3)
round(ci.lin(model3,Exp=T),3) # ESTIMATES WITH 95% CONF.
INTERVALS

```

```

# vamos ver a qualidade do modelo ajustado
par(mfrow=c(1,1))

regiao='NORTE'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.6m.1a=mean(dados$pop.6m.1a),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mea
n(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,
8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
# We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa de incidência
x 100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.6m.1a)))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.6m.1a),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],col
=grey(0.7))

```

```

lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.NORTE=pred1
# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2)
# linha tracejada: model predicted scenario if the intervention had never
being implemented
#####
regiao='NORDESTE'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.6m.1a=mean(dados$pop.6m.1a),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(
dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,
8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa de incidência
x 100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.6m.1a)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.6m.1a),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],col
=grey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
title(regiao)

```

```

pred.NORDESTE=pred1
# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2)

regiao='CENTRO-OESTE'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.6m.1a=mean(dados$pop.6m.1a),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(
dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,
8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa de incidência
x 100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.6m.1a)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.6m.1a),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],col
=grey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.centrooeste=pred1
# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)

```

```

pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2)
#####
regiao='SUL'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.6m.1a=mean(dados$pop.6m.1a),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa de incidência
x 100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.6m.1a)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.6m.1a),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],col
=grey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.SUL=pred1
# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2)
#####

```



```

regiao='SUDESTE'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.6m.1a=mean(dados$pop.6m.1a),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(
dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,
8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa de incidência
x 100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,max(dat$inc.6m.1a)))
rect(52,0,101,max(dat$inc.6m.1a),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],col
=grey(0.7))
lines(1:100,pred1,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.SUDESTE=pred1
# generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=2,lty=3,lwd=2)

# todas as regioes

par(mfrow=c(1,1))

```

```

m=max(pred.NORTE,
pred.NORDESTE,pred.centrooeste,pred.SUL,pred.SUDESTE)
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,m))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.6m.1a),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
lines(1:100,pred.NORTE,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.NORDESTE,type='l',col=3,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.centrooeste,type='l',col=4,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.SUDESTE,type='l',col=5,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.SUL,type='l',col=6,lty=1,lwd=2)
legend("topleft",c('NORTE','NORDESTE','CENTRO-
OESTE','SUDESTE','SUL'),col=c(2:6),lty=1,bty='o',cex=0.5,hORIZ=FALSE)
title('Regiões Brasil')

# We again check the model and autocorrelation functions
res3 <- residuals(model3,type="deviance")
par(mfrow=c(1,1))
plot(res3,pch=19,cex=0.7,col=grey(0.6),main="Residuals over time",
      ylab="Deviance residuals",xlab="Date")
abline(h=0,lty=2,lwd=2)
acf(res3)
pacf(res3) # correlação temporal ainda precisará ser corrigida num
modelo futuro

#####

par(mfrow=c(1,1))

```

```

regiao='NORTE'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]
datanew <-
data.frame(pop.6m.1a=mean(dados$pop.6m.1a),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(
dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,
8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
# We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,70))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.6m.1a),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
lines(1:100,pred1,type='l',col=1,lty=1,lwd=2)
title(regiao)
pred.NORTE=pred1
datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
lines(1:100,pred1c,col=1,lty=3,lwd=2)
legend("topright",c("with dTpa","without
dTpa"),lty=c(1,3),lwd=2,cex=0.8,hORIZ=TRUE)

regiao='NORDESTE'
dados<-dat[dat$reg==regiao,]

```

```

    datanew <-
data.frame(pop.6m.1a=mean(dados$pop.6m.1a),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(
dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,
8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
    # We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
    pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
    plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
        bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,70))
    # shade the post intervention period grey
    rect(52,0,101,max(dat$inc.6m.1a),col=grey(0.9),border=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
    #points(dat$tempo[dat$reg==regiao],dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],c
ol=grey(0.7))
    lines(1:100,pred1,type='l',col=1,lty=1,lwd=2)
    title(regiao)
    pred.NORDESTE=pred1
    datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
    pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
    lines(1:100,pred1c,col=1,lty=3,lwd=2)
    legend("topright",c("with dTpa","without
dTpa"),lty=c(1,3),lwd=2,cex=0.8,hORIZ=TRUE)

    regiao='CENTRO-OESTE'
    dados<-dat[dat$reg==regiao,]

```

```

    datanew <-
data.frame(pop.6m.1a=mean(dados$pop.6m.1a),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(
dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,
8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
    # We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
    pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
    plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
        bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,70))
    # shade the post intervention period grey
    rect(52,0,101,max(dat$inc.6m.1a),col=grey(0.9),border=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
    lines(1:100,pred1,type='l',col=1,lty=1,lwd=2)
    title(regiao)
    pred.centrooeste=pred1
    # generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
    datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
    pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
    lines(1:100,pred1c,col=1,lty=3,lwd=2)
    legend("topright",c("with dTpa","without
dTpa"),lty=c(1,3),lwd=2,cex=0.8,hORIZ=TRUE)

    regiao='SUL'
    dados<-dat[dat$reg==regiao,]

```

```

    datanew <-
data.frame(pop.6m.1a=mean(dados$pop.6m.1a),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(
dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,
8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
    # We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
    pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
    plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
        bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,70))
    # shade the post intervention period grey
    rect(52,0,101,max(dat$inc.6m.1a),col=grey(0.9),border=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
    lines(1:100,pred1,type='l',col=1,lty=1,lwd=2)
    title(regiao)
    pred.SUL=pred1
    # generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
    datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
    pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
    lines(1:100,pred1c,col=1,lty=3,lwd=2)
    legend("topright",c("with dTpa","without
dTpa"),lty=c(1,3),lwd=2,cex=0.8,hORIZ=TRUE)

    regiao='SUDESTE'
    dados<-dat[dat$reg==regiao,]

```

```

    datanew <-
data.frame(pop.6m.1a=mean(dados$pop.6m.1a),cv.dTpa2=c(rep(0,51),rep(mean(
dados$cv.dTpa2[dados$ano>2014]),49)),tempo=1:100,mes=c(10:12,rep(1:12,
8),1),indepi=c(rep(0,39),rep(1,12),rep(0,49)),reg=regiao,surto=dat$surto[1:100])
    # We generate predicted values based on the model in order to create a
plot
    pred1 <-
predict(model3,type="response",datanew)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
    plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
        bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,70))
    # shade the post intervention period grey
    rect(52,0,101,max(dat$inc.6m.1a),col=grey(0.9),border=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
    axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
    lines(1:100,pred1,type='l',col=1,lty=1,lwd=2)
    title(regiao)
    pred.SUDESTE=pred1
    # generate predictions under the counterfactual scenario and add it to
the plot
    datanew.t=transform(datanew,cv.dTpa2=0)
    pred1c <-
predict(model3,type="response",datanew.t)/mean(dados$pop.6m.1a)*10^5
    lines(1:100,pred1c,col=1,lty=3,lwd=2)
    legend("topright",c("with dTpa","without
dTpa"),lty=c(1,3),lwd=2,cex=0.8,hORIZ=TRUE)

    # todas as regioes

    #par(mfrow=c(1,1))

```

```

#m=max(pred.NORTE,
pred.NORDESTE,pred.centrooeste,pred.SUL,pred.SUDESTE)
plot(dat$tempo[dat$reg==regiao],
dat$inc.6m.1a[dat$reg==regiao],type="n",xlab="Ano", ylab="Taxa ajustada x
100.000",
      bty="l",xaxt="n",ylim=c(0,80))
# shade the post intervention period grey
rect(52,0,101,max(dat$inc.6m.1a),col=grey(0.9),border=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),labels=F)
axis(1,at=c(4,4+12,4+2*12,4+3*12,4+4*12,4+5*12,4+6*12,4+7*12,4+8*
12),tick=F,labels=2011:2019)
lines(1:100,pred.NORTE,type='l',col=2,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.NORDESTE,type='l',col=3,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.centrooeste,type='l',col=4,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.SUDESTE,type='l',col=5,lty=1,lwd=2)
lines(1:100,pred.SUL,type='l',col=6,lty=1,lwd=2)
legend("topleft",c('NORTE','NORDESTE','CENTRO-
OESTE','SUDESTE','SUL'),col=c(2:6),lty=1,bty='o',cex=0.6,hORIZ = FALSE)
title('Regiões Brasil')

```